



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1826115 B

(45) 授权公告日 2010.05.26

(21) 申请号 200480019426.6

C07D 217/22 (2006.01)

(22) 申请日 2004.06.15

C07D 211/32 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 1/06 (2006.01)

10/462,507 2003.06.16 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

CN 1469862 A, 2002.04.18, 全文.

2006.01.06

CN 1111239 A, 1995.11.08, 全文.

(86) PCT申请的申请数据

US 5270328 A, 1993.12.14, 全文.

PCT/US2004/018905 2004.06.15

审查员 魏健

(87) PCT申请的公布数据

W02004/112704 EN 2004.12.29

(73) 专利权人 阿得罗公司

地址 美国宾夕法尼亚

(72) 发明人 贝特朗·勒布尔多内克

罗兰·E·多勒

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 樊卫民 杨青

(51) Int. Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

权利要求书 9 页 说明书 43 页

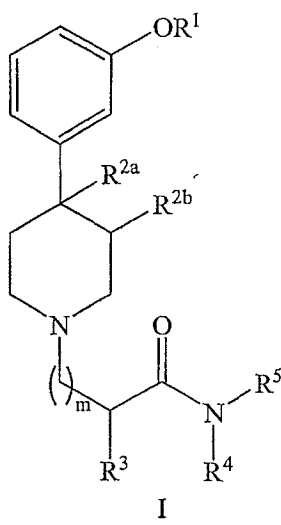
(54) 发明名称

取代的哌啶化合物及其用法

(57) 摘要

本发明公开了新型的 3,4-二取代-4-芳基-哌啶化合物。还公开了包含 3,4-二取代-4-芳基-哌啶化合物的药学组合物及其药学应用方法。所公开的化合物可特别地用作阿片样物质受体的拮抗剂。

1. 下式 I 所示化合物,或其立体异构体、前药、可药用盐、水合物、溶剂化物、酸水合物、N-氧化物或同形晶体形式:



其中:

R¹ 为 H 或烷基;

R^{2a} 为烷基或烯基;

R^{2b} 为 H、烷基、或烯基;

R³ 为 H、烷基、烯基、芳基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基;

R⁴ 为:

H,

芳基 (选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、硝基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷氧基羰基、芳基氧、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)),

芳烷基;

烷基,

烯基,或

炔基,

后三个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OR^{6c}、-S(=O)_qR^{6d}、-CN、卤代、烷氧基羰基、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、-N(R^{6e})S(=O)₂R^{7a}、-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}、Het¹、和芳基 (后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、硝基、-N(R^{6a})(R^{6b})、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-CHO、芳基、烷基、烷氧基、芳烷氧基、芳基氧、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、和 R^{6e} 各自独立地为 H、Het²、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、或芳基 (后六个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、硝基、卤代、-NHC(=O)R³、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、烷氧基羰基、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));

R⁵ 为 (CH₂)_y(CHR⁸)_j(CHR^{8a})_zW、-CH₂P(=O)OR^{7b}OR^{7c}、或 -S(=O)₂R^{7d};

R⁸ 各自独立地为芳基 (选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、硝基、芳基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个

基团选择性地被一个或多个卤原子取代))、环烷基、烷基、烯基或炔基,其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{6c}$ 、 $-S(O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基(后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));或 R^4 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和,并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、烷基、或烷氧基;并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 $N(R^{11})$ 基团中断;

R^{8a} 各自独立地为 H、芳基(选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、芳基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代))、环烷基、烷基、烯基或炔基,其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{6c}$ 、 $-S(O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、氨基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基(后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));或 R^4 和 R^{8a} 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和,并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、烷基、或烷氧基;并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 $N(R^{11})$ 基团中断;

W 为 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10a})(R^{10b})$ 、或 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$;

R^9 为 H、烷基、烯基、苯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基;

R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地表示 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、 Het^3 、或芳基(后七个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));或 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 到 8 元的杂环烷基环,其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和,并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、烷基、或烷氧基;并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 $N(R^{12})$ 基团中断;

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、和 R^{7d} 各自独立地为 H、烷基、环烷基、烷芳基、芳烷基或芳基,后五个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、 $-OH$ 、硝基、氨基和卤代;

Het^1 、 Het^2 和 Het^3 各自独立地表示 3 到 8 元的杂环,其中所述杂环包含至少一个选自氧、硫、氮、或其组合的杂原子,其中所述杂环选择性地与芳环稠和,并且其中所述杂环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、 $=O$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、芳基、烷基、烷氧基和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代);

R^{11} 表示 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、或芳烷基;

R^{12} 表示 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、或芳烷基；

j 为整数 0、1、2、3、或 4；

m 为整数 0、1、2、3、或 4；

q 为整数 0、1、或 2；

y 为整数 0、1、2、3、4、或 5；和

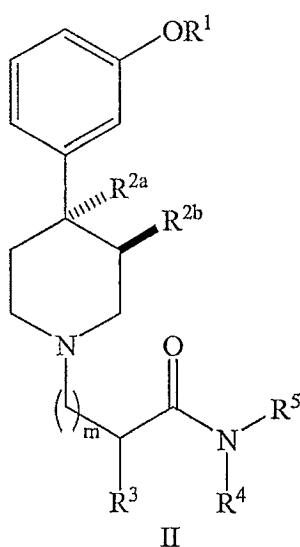
z 为整数 0、1、2、3、或 4；

条件是当 j 和 z 各自为整数 0 时， y 必须是整数 5；并且当 R^{8a} 为 H 以及 j 为 0 时， $y+z$ 的和必须是整数 5。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 H。

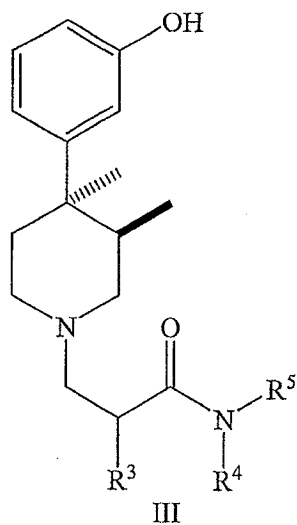
3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 彼此为反式。

4. 权利要求 1 的化合物，其为下式 II：



5. 权利要求 1 的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基。

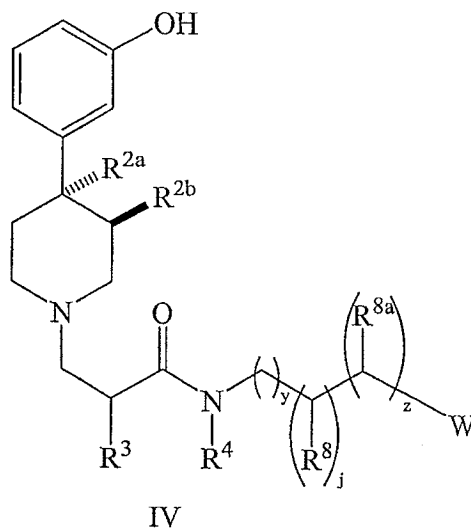
6. 权利要求 1 的化合物，其为下式 III：



其中：

R^3 为 H、烷基、或芳烷基。

7. 权利要求 1 的化合物, 其为下式 IV :

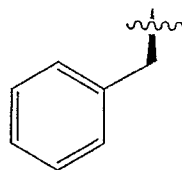


其中 :

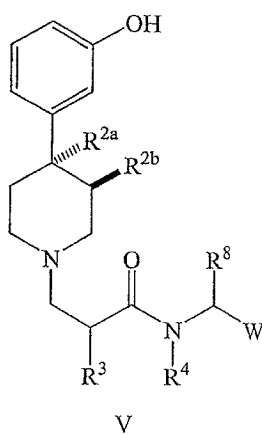
R^3 为 H、烷基、或芳烷基。

8. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^4 为 H。

9. 权利要求 7 的化合物, 其中 R^3 为 :

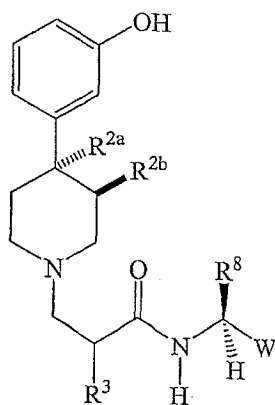


10. 权利要求 7 的化合物, 其为下式 V :



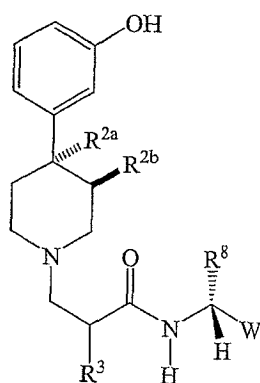
11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^4 为 H。

12. 权利要求 10 的化合物, 其为下式 VIa :



VIa

13. 权利要求 10 的化合物, 其为下式 VIb :



VIb

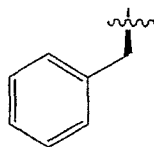
14. 权利要求 12 或 13 的化合物, 其中 W 为 $-\text{CO}_2\text{H}$, R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基。

15. 权利要求 12 或 13 的化合物, 其中 R^8 为被芳基取代的烷基, 所述芳基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、硝基、氨基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、芳酰基、芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^8 为选择性取代的苄基。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中所述苄基被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、硝基、卤代、芳酰基、或芳基。

18. 权利要求 12 或 13 的化合物, 其中 R^3 为:

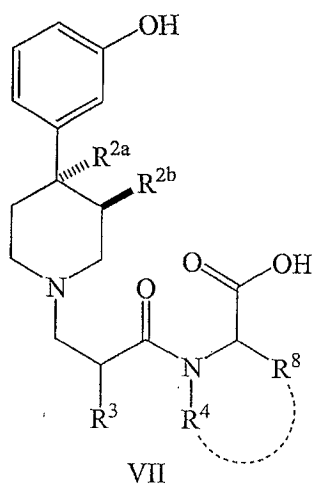


19. 权利要求 18 的化合物, 其中 R^4 为 H。

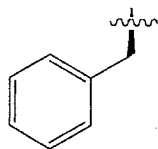
20. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^4 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和, 并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、烷基、或

烷氧基；并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 N(R¹¹) 基团中断。

21. 权利要求 20 的化合物, 其为下式 VII :

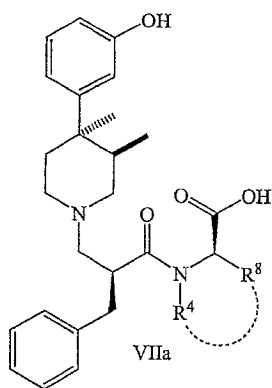


22. 权利要求 19 的化合物, 其中 R³ 为 :

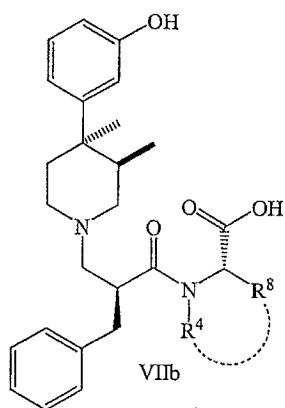


23. 权利要求 22 的化合物, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基。

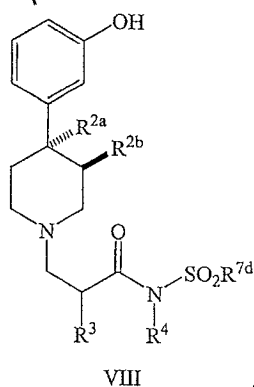
24. 权利要求 23 的化合物, 其为下式 VIIa :



25. 权利要求 23 的化合物, 其为下式 VIIb :



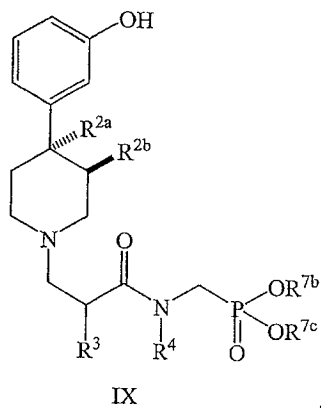
26. 权利要求 1 的化合物, 其为下式 VIII :



其中 :

R^3 为 H、烷基、或芳烷基。

27. 权利要求 1 的化合物, 其为下式 IX :



其中 :

R^3 为 H、烷基、或芳烷基。

28. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 为 $-CO_2H$ 。

29. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 为苯基。

30. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 为 H。

31. 权利要求 1 的化合物, 其中 m 为整数 1。

32. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 为苯基, 并且 m 为整数 1。

33. 权利要求 1 的化合物,其中 R^4 为苄基, m 为整数 1, 并且 W 为 $-CO_2H$ 。

34. 权利要求 1 的化合物,其中 R^3 为 H, m 为整数 1, 并且 R^4 为芳基 (其选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷氧基羰基、芳基氧、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代))、烷基、烯基、或炔基, 后三个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{6c}$ 、 $-S(=O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、烷氧基羰基、氨基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基 (后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、 $N(R^{6a})(R^{6b})$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、芳基、烷基、烷氧基、芳烷氧基、芳基氧、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代))。

35. 药学组合物,其包括:

可药用载体;和

有效量的权利要求 1 的化合物。

36. 权利要求 35 的药学组合物,其另外包括有效量的至少一种阿片样物质。

37. 权利要求 36 的药学组合物,其中所述阿片样物质为阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢化吗啡酮、羟甲左吗喃、哌替啶 (度冷丁)、美沙酮、吗啡、纳布啡、氧可酮、羟吗啡酮、潘他唑新、丙吡胺、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、或其混合物。

38. 权利要求 1 的化合物在制备用于结合患者中阿片样物质受的药物中的应用。

39. 权利要求 38 的应用,其中所述化合物结合 μ 阿片样物质受体。

40. 权利要求 39 的应用,其中所述 μ 阿片样物质受体位于中枢神经系统中。

41. 权利要求 39 的应用,其中所述 μ 阿片样物质受体位于中枢神经系统的外周。

42. 权利要求 38 的应用,其中所述化合物结合 κ 阿片样物质受体。

43. 权利要求 42 的应用,其中所述 κ 阿片样物质受体位于中枢神经系统中。

44. 权利要求 42 的应用,其中所述 κ 阿片样物质受体位于中枢神经系统的外周。

45. 权利要求 38 的应用,其中所述结合拮抗所述阿片样物质受体的活性。

46. 权利要求 38 的应用,其中所述化合物表现出对所述阿片样物质受体的活性。

47. 权利要求 38 的应用,其中所述化合物基本上不穿过血脑屏障。

48. 权利要求 38 的应用,其中所述患者需要预防或治疗由阿片样物质引起的状况或疾病。

49. 权利要求 48 的应用,其中所述阿片样物质为内源性的。

50. 权利要求 48 的应用,其中所述阿片样物质为外源性的。

51. 权利要求 48 的应用,其中所述组合物另外包括有效量的至少一种阿片样物质。

52. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防或治疗胃肠功能障碍的药物中的应用。

53. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防或治疗肠梗阻的药物中的应用。

54. 权利要求 1 的化合物在制备用于预防或治疗与阿片样物质有关的副作用的药物中的应用。

55. 权利要求 54 的应用,其中所述副作用选自下组中:便秘、恶心、和呕吐。

56. 阿片样物质和权利要求 1 的化合物的组合物在制备用于预防或治疗疼痛的药物中

的应用。

57. 权利要求 56 的应用,其中所述阿片样物质为阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢化吗啡酮、羟甲左吗喃、哌替啶(度冷丁)、美沙酮、吗啡、纳布啡、氧可酮、羟吗啡酮、潘他唑新、丙吡胺、右丙氧芬、舒芬太尼、曲马多、或其混合物。

取代的哌啶化合物及其用法

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2003 年 6 月 16 日提交的美国专利申请 10/462,507 的优先权,其全部公开被并入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及影响阿片样物质 (opioid) 受体系统的化合物,更具体地,涉及 3,4-二取代-4-芳基哌啶化合物和包含这种化合物特别是阿片样物质受体拮抗剂的药学组合物。

背景技术

[0004] 已知阿片样药物在生物系统中靶向于三类内源性阿片样物质受体 (即 μ 、 δ 和 κ 受体)。许多阿片剂如吗啡为 μ 阿片样物质激动剂,由于其活化脑和中枢神经系统 (CNS) 中的 μ 阿片样物质受体,其经常用作镇痛药治疗严重疼痛。然而,阿片样物质受体不限于 CNS,可在整个身体即外周到 CNS 的其它组织中发现多种阿片样物质受体。阿片样物质药物的许多副作用可能是由这些外周受体的活化所引起的。例如,给用 μ 阿片样物质激动剂经常由于肠壁中的大量受体而引起肠机能障碍 (Wittert, G.、Hope, P. 和 Pyle, D., Biochemical and Biophysical Research Communications, 1996, 218, 877-881; Bagnol, D.、Mansour, A.、Akil, A.、和 Watson, S., J., Neuroscience, 1997, 81, 579-591)。具体地,通常已知阿片样物质引起恶心和呕吐,以及抑制动物和人的正常推进胃肠功能 (Reisine, T.、和 Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第九版, 1996, 521-555), 引起副作用, 诸如例如, 便秘。

[0005] 最近,有证据表明天然存在的内源性阿片样物质化合物还可影响胃肠 (GI) 道的推进活动。活化脑和肠中的 μ 和 δ 受体的 Met-脑啡肽为在胃肠道中发现的几种神经肽之一 (Koch, T. R.、Carney, J. A.、Go, V. L.、和 Szurszewski, J. H., Digestive Diseases and Sciences, 1991, 36, 712-728)。另外,受体剔除技术表明,没有 μ 阿片样物质受体的小鼠比野生型小鼠具有更快的 GI 传递时间,表明内源性阿片肽 (opioid peptide) 可强烈地抑制正常小鼠的 GI 传递 (Schuller, A. G. P.、King, M.、Sherwood, A. C.、Pintar, J. E.、和 Pasternak, G. W., Society of Neuroscience Abstracts, 1998, 24, 524)。研究表明,位于整个胃肠道中的阿片肽和受体可涉及动物和人的肠运动性的正常管理和液体的粘膜转运 (Reisine, T.、和 Pasternak, G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第九版, 1996, 521-555)。其它研究表明,交感神经系统可能与内源性阿片样物质和肠运动性的控制有关 (Bagnol, D.、Herbrecht, F.、Jule, Y.、Jarry, T.、和 Cupo, A., Regul. Pept., 1993, 47, 259-273)。与胃肠道有关的内源性阿片样物质化合物的存在暗示了这些化合物的异常生理学水平可能导致肠机能障碍。

[0006] 对于经过手术过程特别是腹部手术的患者来说,遭受称为术后肠梗阻的特定的肠机能障碍是常见的问题。如本文中使用的,“肠梗阻”是指肠或幽门到直肠间的肠 (gut),特别是结肠的阻塞。参见例如 Dorland's Illustrated Medical Dictionary,

第 27 版, 第 816 页, (W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 1988)。肠梗阻不同于便秘, 便秘是指排便次数稀少或排便困难。参见例如 Dorland' s Illustrated Medical Dictionary, 第 27 版, 第 375 页, (W. B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 1988)。可通过肠的标准协调运动的破坏, 导致肠渣推进失效而诊断肠梗阻。参见例如 Resnick, J., Am. J. of Gastroenterology, 1997, 92, 751 和 Resnick, J. Am. J. of Gastroenterology, 1997, 92, 934。在有些情况下, 特别是手术 (包括腹部手术) 之后, 肠机能障碍可能相当严重, 持续超过一周并且影响胃肠道的多于一个部分。这种状况经常称为术后麻痹性肠梗阻, 并且最经常在剖腹术之后发生 (参见 Livingston, E. H. 和 Passaro, Jr., E. D., Digestive Diseases and Sciences, 1990, 35, 121)。类似地, 分娩后肠梗阻是女性在分娩后期间内常见的问题, 其被认为是由分娩应激 (birthing stress) 所引起的天然阿片样物质水平的类似波动引起的。

[0007] 与术后肠梗阻有关的胃肠道活动失调通常在结肠中最为严重, 并且通常持续 3 到 5 天。手术之后对患者给用阿片样物质镇痛药可经常促进肠机能障碍, 从而延迟正常肠功能的恢复。因为实际上所有患者都在手术特别是大的外科手术之后接受阿片样物质镇痛药如吗啡或其它麻醉剂用于减轻疼痛, 当前的术后疼痛治疗可能实际上延缓了正常肠功能的恢复, 引起出院延迟和增加医疗护理费用。

[0008] 术后和分娩后肠梗阻还可能在缺少外源性阿片样物质激动剂时发生。在生物学应激如手术和分娩过程中和 / 或之后的时间抑制内源性阿片样物质的天然活性是有利的, 使得可以预防和 / 或治疗肠梗阻和肠机能障碍的相关形式。目前, 肠梗阻治疗包括肠道功能刺激、粪便软化剂、轻泻药、润滑剂、静脉内水化、和鼻胃减压。这些现有技术方法受到一些缺点的困扰, 如对于术后和分娩后肠梗阻没有特异性。并且这些现有技术方法不能提供预防。如果肠梗阻可以预防, 则除了使患者的不适最小化的优点之外, 住院时间、恢复时间、和医药费都会显著降低。因此, 选择性地作用于肠中阿片样物质受体的药物为用于预防和 / 或治疗术后和分娩后肠梗阻的理想候选物。其中, 不干扰 CNS 中阿片样物质镇痛药的效果的药物具有特别的益处, 在于可以将它们同时给药, 产生具有有限副作用的疼痛控制。

[0009] 不穿过血脑屏障进入 CNS 的外周阿片样物质拮抗剂在文献中已知, 并且已经试验了其对于胃肠道的活性。在 US-A-5, 250, 542、US-A-5, 434, 171、US-A-5, 159, 081、和 US-A-5, 270, 328 中, 描述了外周选择性哌啶 -N- 烷基羧酸酯阿片样物质拮抗剂可用于治疗特发性便秘、过敏性肠综合征、和阿片样物质诱导型便秘。另外, US-A-4, 176, 186 描述了去甲羟基吗啡酮的季铵衍生物 (即, 甲基纳曲酮 (methylnaltrexone)), 据说其能够预防或轻麻醉镇痛药的肠不活动性副作用而不降低镇痛药的效力。US-A-5, 972, 954 描述了甲基纳曲酮、肠溶包衣的甲基纳曲酮或去甲羟基吗啡酮的其它季铵衍生物用于预防和 / 或治疗与阿片样物质给药有关的阿片样物质和 / 或非阿片样物质诱导的副作用的应用。

[0010] 一般阿片样物质拮抗剂, 如纳洛酮和纳曲酮同样涉及用于胃肠道活动失调的治疗中。例如 US-A-4, 987, 126 和 Kreek, M. J. Schaefer, R. A., Hahn, E. F., Fishman, J. Lancet, 1983, 1, 8319, 261 公开了纳洛酮和其它吗啡南 (morphinan) 系阿片样物质拮抗剂 (即, 纳洛酮、纳曲酮) 用于治疗特发性胃肠道活动失调。另外, 纳洛酮已经表现出有效治疗非阿片样物质诱导的肠阻塞, 意味着该药物可直接作用于胃肠道或脑中 (Schang, J. C., Devroede, G., Am. J. Gastroenterol., 1985, 80, 6, 407)。此外, 已经暗示出纳洛酮可治疗麻痹性肠梗阻

(Mack, D. J. ,Fulton, J. D. , Br. J. Surg. , 1989, 76, 10, 1101)。然而, 公知纳洛酮和相关药物的活性不限于外周系统, 并且可能干扰阿片样物质麻醉剂的镇痛效果。

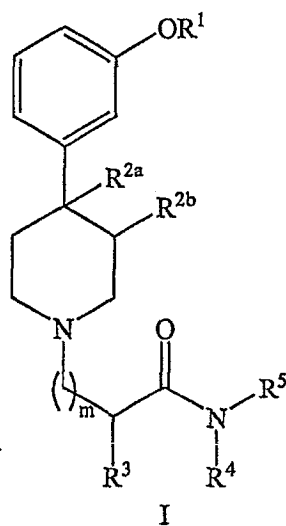
[0011] 由于例如术后和分娩后肠梗阻为增加卫生保健费用的常见疾病并且至今没有特效疗法, 需要具体的和有效的疗法。大多数目前已知的阿片样物质拮抗剂治疗不是外周选择性的, 并且有可能由于渗透进入 CNS 而产生不希望的副作用。考虑到估计每年二千一百万患者手术和二千六百万门诊患者手术、和估计四百七十万患者经历术后肠梗阻, 期望具有不仅对外周系统有特异性、而且对肠有特异性的阿片样物质拮抗剂的方法, 用于治疗术后和分娩后肠梗阻。

[0012] 仍然有未实现的、对拮抗阿片样物质受体方法中所用的化合物的需要, 特别是在不希望的症状或状况作为给用外源性阿片样物质的副作用时。本发明涉及这些及其它重要的目标。

发明内容

[0013] 因此, 本发明部分地涉及下式 I 的新型的药学活性化合物, 或其立体异构体、前药、可药用盐、水合物、溶剂化物、酸水合物、N-氧化物或同形晶体 (isomorphic crystalline) 形式:

[0014]



[0015] 其中:

[0016] R¹ 为 H 或烷基;

[0017] R^{2a} 为烷基或烯基;

[0018] R^{2b} 为 H、烷基、或烯基;

[0019] R³ 为 H、烷基、烯基、芳基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基;

[0020] R⁴ 为:

[0021] H、芳基 (选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、硝基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷氧基羰基、芳基氧、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)),

[0022] 芳烷基;

[0023] 烷基,

[0024] 烯基, 或

[0025] 炔基,

[0026] 后三个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{6c}$ 、 $-S(=O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、烷氧基羰基、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基(后一个基团为选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、芳基、烷基、烷氧基、芳烷氧基、芳基氧、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));

[0027] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、和 R^{6e} 各自独立地为 H 、 Het^2 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、或芳基(后六个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: OH 、硝基、卤代、 $-NHC(=O)R^3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、烷氧基羰基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));

[0028] R^5 为 $(CH_2)_y(CHR^8)_j(CHR^{8a})_zW$ 、 $-CH_2P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、或 $-S(=O)_2R^{7d}$;

[0029] R^8 各自独立地为芳基(选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、芳基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代))、环烷基、烷基、烯基或炔基, 其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{6c}$ 、 $-S(O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基(后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)); 或 R^4 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和, 并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、烷基、或烷氧基; 并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O 、 S 或 $N(R^{11})$ 基团中断;

[0030] R^{8a} 各自独立地为 H 、芳基(选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、芳基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代))、环烷基、烷基、烯基或炔基, 其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{6c}$ 、 $-S(O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、氨基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基(后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)); 或 R^4 和 R^{8a} 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和, 并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OH$ 、烷基、或烷氧基; 并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O 、 S 或 $N(R^{11})$ 基团中断;

[0031] W 为 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10a})(R^{10b})$ 、或 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$;

[0032] R^9 为 H 、烷基、烯基、苯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基;

[0033] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地表示 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、Het³、或芳基（后七个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、硝基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；或 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 到 8 元的杂环烷基环，其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和，并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、烷基、或烷氧基；并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 N(R¹²) 基团中断；

[0034] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、和 R^{7d} 各自独立地为 H、烷基、环烷基、烷芳基、芳烷基或芳基，后五个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、-OH、硝基、氨基和卤代；

[0035] Het¹、Het² 和 Het³ 各自独立地表示 3 到 8 元的杂环，其中所述杂环包含至少一个选自氧、硫、氮、或其组合的杂原子，其中所述杂环选择性地与芳环稠和，并且其中所述杂环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、=O、硝基、氨基、卤代、-CN、-CO₂H、芳基、烷基、烷氧基和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代）；

[0036] R^{11} 表示 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、或芳烷基；

[0037] R^{12} 表示 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、或芳烷基；

[0038] j 为整数 0、1、2、3、或 4；

[0039] m 为整数 0、1、2、3、或 4；

[0040] q 为整数 0、1、或 2；

[0041] y 为整数 0、1、2、3、4、或 5；和

[0042] z 为整数 0、1、2、3、或 4；

[0043] 条件是当 j 和 z 各自为整数 0 时， y 必须是整数 5；并且当 R^{8a} 为 H 以及 j 为 0 时， $y+z$ 的和必须是整数 5。

[0044] 在另一个实施方案中，本发明涉及药学组合物，其包括可药用载体和有效量的式 I 所示化合物。

[0045] 在另一个实施方案中，本发明涉及在有需要的患者中与阿片样物质受体结合 (binding) 的方法，其包括步骤：

[0046] 对所述患者给用有效量的式 I 所示化合物。

[0047] 在其它实施方案中，本发明涉及与阿片样物质受体结合的方法，其包括步骤：

[0048] 对所述患者给用有效量的式 I 所示化合物；

[0049] 其中 3,4-二取代-4-芳基-哌啶化合物表现出对阿片样物质受体（选自 μ 、 κ 、或其组合）的活性。

[0050] 在某些优选实施方案中，本发明涉及为有需要的患者预防或治疗由内源性或外源性阿片样物质引起的状况、疾病或不希望的副作用的方法。

[0051] 在特别优选的实施方案中，本发明涉及预防或治疗胃肠功能障碍的方法。

[0052] 在另一个优选实施方案中，本发明涉及预防或治疗疼痛的方法，其包括步骤：

[0053] 对有需要的患者给用组合物，该组合物包括有效量的阿片样物质；和有效量的式 I 所示化合物。

具体实施方式

[0054] 除非另外说明,如在上述和整个公开中所使用的,应该理解以下术语具有以下含义。

[0055] 如本文中使用的,“烷基”是指具有约 1 到约 10 个碳原子的选择性取代的、饱和的直链或支链烃(和其中的碳原子的范围和具体数目的所有组合(combinations)和变形(subcombinations))。在某些实施方案中,优选烷基具有约 1 到约 4 个碳原子。在其它实施方案中,优选烷基具有约 1 到约 5 个碳原子。在其它实施方案中,优选烷基具有约 1 到约 6 个碳原子。烷基可以被选择性地取代。烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基、和 2,3-二甲基丁基。

[0056] 如本文中使用的,“烯基”是指具有约 2 到约 10 个碳原子和一个或多个双键的烷基(和其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和变形),其中烷基如前述定义。在某些实施方案中,优选烯基具有约 2 到约 6 个碳原子。烯基可被选择性地取代。

[0057] 如本文中使用的,“炔基”是指具有约 2 到约 10 个碳原子和一个或多个三键的烷基(和其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和变形),其中烷基如前述定义。炔基可被选择性地取代。

[0058] 如本文中使用的,“芳基”和“芳香族的”各自是指具有约 5 到约 50 个碳原子的选择性取代的一、二、三或其它多环芳香环体系(和其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和变形),优选具有约 6 到约 10 个碳。示例性的芳基包括但不限于苯基、萘基、蒽基、和菲基。

[0059] 如本文中使用的,“芳烷基”是指带有一个或多个芳基取代基并且具有约 6 到约 50 个碳原子的烷基(和其中碳原子的范围和具体数目的组合和变形),其中芳基和烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,优选芳烷基的烷基部分具有约 1 到约 4 个碳原子。在其它优选实施方案中,优选烷基部分具有约 1 到约 3 个碳原子。芳烷基可被选择性地取代。示例性的芳烷基包括但不限于苄基、二苯甲基、三苯甲基、苯乙基、和二苯乙基。

[0060] 如本文中使用的,“烷芳基”是指带有一个或多个烷基取代基并且具有约 5 到约 50 个碳原子的选择性取代的一、二、三或其它多环芳基(和其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和变形),并且其中芳基和烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,烷芳基的烷基取代基具有约 1 到约 4 个碳原子。烷芳基可被选择性地取代。示例性的烷芳基包括但不限于甲苯基、二甲苯基、1-甲基萘基、9-乙基蒽基、和 2,4-二甲基菲基。

[0061] 如本文中使用的,“杂芳基”是指包括至少一个、优选 1 到约 4 个硫、氧、或氮杂原子的环原子的选择性取代的一、二、三或其它多环芳香环体系。杂芳基可具有例如约 3 到约 50 个碳原子(和其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和变形),优选具有约 4 到约 10 个碳。示例性的杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基、吡啶基、1,2,4-噁二唑基、嘧啶基、噻吩基(thienyl)、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基(thiophenyl)、苯并噻吩基、异苯并呋喃基(isobenzofuryl)、吡唑基、吡啶基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、和异噻唑基。

[0062] 如本文中使用的,“环烷基”是指在其结构中具有一个或多个环并且具有约 3 到约 20 个碳原子的选择性取代的烷基(和其中碳原子的范围和具体数目的组合和变形)。在某

些优选实施方案中,环烷基具有约 3 到约 8 个碳原子。多环结构可为桥环或稠环结构,其中稠和或桥接于环烷基环的另外的基团可包括选择性取代的环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基环。示例性的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环辛基、金刚烷基、2-[4-异丙基-1-甲基-7-氧杂-双环[2.2.1]庚烷基]、和 2-[1,2,3,4-四氢-萘基]。

[0063] 如本文中使用的,“环烯基”是指在其结构中具有一个或多个环并且具有约 3 到约 20 个碳原子的选择性取代的烷基(其中碳原子的范围,具体数目的组合,变形),其中所述环为部分不饱和的,即,在环内具有一个或多个双键。在某些优选实施方案中,环烯基具有约 5 到约 8 个碳原子。多环结构可为桥环或稠环结构,其中稠和或桥接于环烯基环的另外的基团可包括选择性取代的环烷基、芳基、杂环烷基、或杂芳基环。示例性的环烯基包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环辛烯基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基、冰片烯基、[2.2.2]-双环-5-烯-2-基、八氢萘基、 β -蒎烯基、莰烯基、莰烯基、 α -蒎烯基、和二环戊二烯基。

[0064] 如本文中使用的,“烷基环烷基”是指选择性取代的环系,其包括具有一个或多个烷基取代基的环烷基,其中环烷基和烷基如前述定义。示例性的烷基环烷基包括但不限于 2-甲基环己基、3,3-二甲基环戊基、反式-2,3-二甲基环辛基、和 4-甲基十氢萘基。

[0065] 如本文中使用的,“环烷基烷基”是指选择性取代的烷基,具有一个或多个环烷基取代基,其中环烷基和烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,环烷基烷基的烷基部分具有约 1 到约 3 个碳原子。示例性的环烷基烷基包括但不限于环己基甲基、4-[4-甲基十氢萘基]-戊基、3-[反式-2,3-二甲基环辛基]-丙基、和环戊基乙基。

[0066] 如本文中使用的,“环烯基烷基”是指被选择性地取代的烷基,具有一个或多个环烯基取代基,其中环烯基和烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,环烯基烷基的烷基部分具有约 1 到约 3 个碳原子。示例性的环烯基烷基包括但不限于 4-[4-甲基八氢萘基]-戊基、环己烯基甲基、3-[反式-2,3-二甲基环辛烯基]-丙基、和环戊烯基乙基。

[0067] 如本文中使用的,“杂芳烷基”是指带有一个或多个杂芳基取代基的选择性取代的烷基并且杂芳烷基具有约 2 到约 50 个碳原子(和其中碳原子的范围和具体数目的组合和变形),其中杂芳基和烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,杂芳烷基具有约 6 到约 25 个碳原子。非限制性例子包括但不限于 5-(2H-四唑基)甲基、2-(1H-吡咯-3-基)乙基、3-吡啶基甲基、和 3-(嘧啶基-2-基)-2-甲基环戊基。

[0068] 如本文中使用的,“杂环”是指选择性取代的杂芳基或杂环烷基环,其中杂芳基和杂环烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,杂环基具有约 3 到约 8 个碳原子。

[0069] 如本文中使用的,“杂环烷基”是指包括至少一个、优选 1 到约 4 个硫、氧、或氮的杂原子环原子的选择性取代的一、二、三或其它多环脂族环体系。杂环烷基可具有约 3 到约 20 个碳原子(和其中碳原子的范围和具体数目的所有组合和变形)。在某些优选实施方案中,杂环烷基具有约 4 到约 8 个碳原子。在其它实施方案中,杂环烷基可为不饱和的,也就是说,它们具有一个或多个双键。在另一些其它实施方案中,杂环烷基可被稠和于芳香环。示例性的杂环烷基包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吡咯烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、哌嗪基、吗啉基、哌啶基、十氢喹啉基、八氢色烯基、八氢-环戊[c]吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、八氢-[2]吡啶基、十氢-环辛[c]呋喃基、四氢喹啉基、和咪唑烷基。

[0070] 如本文中使用的,术语“螺烷基”是指选择性取代的烷撑双基,其两端与母基团的同一碳原子异结合形成螺环基团。螺烷基与其母基团(如本文中定义的)具有3到20个环原子。优选地,其具有3到10个环原子。示例性的与其母基团在一起的螺烷基包括但不限于1-甲基-螺[4.7]十二烷、1-(1-甲基-环丙基)-丙烷-2-酮和2-(1-苯氧基-环丙基)-乙胺。

[0071] 如本文中使用的,术语“烷氧基”是指选择性取代的烷基-O-基团,其中烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,烷氧基的烷基部分具有约1到约4个碳原子。示例性的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、和庚氧基。

[0072] 如本文中使用的,术语“芳基氧”是指选择性取代的芳基-O-基团,其中芳基如前述定义。示例性的芳基氧包括但不限于苯氧基和萘氧基。

[0073] 如本文中使用的,术语“芳烷氧基”是指选择性取代的芳烷基-O-基团,其中芳烷基如前述定义。示例性的芳烷氧基包括但不限于苄氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、和3-萘基庚氧基。

[0074] 如本文中使用的,术语“芳酰基”是指具有芳基部分的羰基-C(=O)-基团,其中芳基如前述定义。芳酰基的芳基部分可以被选择性地取代。示例性的芳酰基包括但不限于苯甲酰基和对甲氧基苯甲酰基。

[0075] 如本文中使用的,“羧基”是指-C(=O)OH基团。

[0076] 如本文中使用的,“烷酰基”是指-C(=O)-烷基基团,其中烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,烷酰基的烷基部分具有约1到约5个碳原子。在其它优选实施方案中,烷酰基的烷基部分具有约1到约6个碳原子。示例性的烷酰基包括但不限于乙酰基、正丙酰基、正丁酰基、2-甲基丙酰基、正戊酰基、2-甲基丁酰基、3-甲基丁酰基、2,2-二甲基丙酰基、庚酰基、和癸酰基(decanoyl)。烷酰基可被选择性地取代。

[0077] 如本文中使用的,“环烷酰基”是指-C(=O)-环烷基基团,其中环烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,环烷酰基的环烷基部分具有约3到约8个碳原子。示例性的环烷酰基包括但不限于环己酰基、环丙酰基、环丁酰基、2-甲基环丙酰基、环戊酰基、环庚酰基、和环癸酰基。环烷酰基可被选择性地取代。

[0078] 如本文中使用的,“烷氧基羰基”是指-C(=O)-O-烷基基团,其中烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,烷氧基羰基的烷基部分具有约1到约6个碳原子。示例性的烷氧基羰基包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、和庚氧基羰基。烷氧基羰基可被选择性地取代。

[0079] 如本文中使用的,“烷酰基氧”是指-OC(=O)-烷基基团,其中烷基如前述定义。在某些优选实施方案中,烷酰基氧基团的烷基部分具有约1到约5个碳原子。示例性的烷酰基氧基团包括但不限于乙酰氧基、正丙酰基氧、正丁酰基氧、2-甲基丙酰基氧、正戊酰基氧、2-甲基丁酰基氧、3-甲基丁酰基氧、2,2-二甲基丙酰基氧、庚酰基氧、和癸酰基氧。烷酰基氧可被选择性地取代。

[0080] 如本文中使用的,“卤代”和“卤素”各自是指与本发明的化合物连接的氟代、氯代、溴代、或碘代部分。优选地,“卤代”和“卤素”是指氟代或氯代。

[0081] 通常,被取代的化学部分包括一个或多个代替氢的取代基。示例性的取代基包括例如卤代(如F、Cl、Br、I)、烷基、环烷基、烷基环烷基、烯基、炔基、芳烷基、芳基、杂芳

基、杂芳烷基、螺烷基、杂环烷基、羟基 (-OH)、硝基 (-NO₂)、氰基 (-CN)、氨基 (-NH₂)、-N- 取代的氨基 (-NHR'')、-N, N- 二取代的氨基 (-N(R'')R'')、羧基 (-COOH)、-O-C(=O)R''、-C(=O)R''、-OR''、-C(=O)OR''、-NHC(=O)R''、氨基羰基 (-C(=O)NH₂)、-N- 取代的氨基羰基 (-C(=O)NHR'')、-N, N- 二取代的氨基羰基 (-C(=O)N(R'')R'')、硫羟基、烃硫基 (-SR'')、磺酸基 (-SO₃H)、磷酸基 (-PO₃H)、-P(=O)(OR'')OR''、-S(=O)R''、-S(=O)₂R''、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHR''、-S(=O)₂NR''R''、-NHS(=O)₂R''、-NR''S(=O)₂R''、-CF₃、-CF₂CF₃、-NHC(=O)NHR''、-NHC(=O)NR''R''、-NR''C(=O)NHR''、-NR''C(=O)NR''R''、-NR''C(=O)R'' 等。对于上述取代基,每个部分 R'' 可独立地为例如 H、烷基、环烷基、烯基、芳基、芳烷基、杂芳基、或杂环烷基中的任一个。

[0082] “副作用”是指与使用药物或措施所期望产生的结果不同的作用,如由药物产生的特别是对组织或器官系统产生的与药物给用所期望利益不同的反作用。例如在阿片样物质的情况中,术语“副作用”可能是指诸如例如便秘、恶心和 / 或呕吐的状况。

[0083] “有效量”是指可治疗有效地抑制、预防或治疗特定的疾病、病症或副作用的症状的本文所述化合物的量。这种疾病、病症和副作用包括但不限于与阿片样物质的给用有关的那些病理学状况(例如,与疼痛的治疗和 / 或预防有关的病理学状况),其中治疗或预防包括例如通过使细胞、组织或受体与本发明的化合物接触而抑制其活性。因此,例如在相关的阿片样物质用于例如治疗疼痛的用途时,术语“有效量”是指治疗和 / 或预防疼痛的状况。在相关的阿片样物质拮抗剂化合物的用途时,术语“有效量”是指治疗和 / 或预防通常与阿片样物质有关的副作用,包括例如便秘、恶心和 / 或呕吐等副作用,以及在以下进一步详细讨论的其它副作用。

[0084] “可药用”是指在合理的医学判断范围内,适合于接触人和动物的组织而没有过多的毒性、刺激性、变态反应或其它难处理的并发症并且具有合理的利益 / 风险比的那些化合物、材料、组合物、和 / 或剂型。

[0085] 在某些实施方案中,“与... 组合”、“联合治疗”和“组合产品”是指对患者同时给药阿片样物质和式 (I) 所示化合物。当组合给药时,各个组分可同时给药或以任意顺序在不同的时间点顺序地给药。因此,各个组分可单独给药,但是时间上应充分接近以提供所需的治疗效果。

[0086] “剂量单位”是指作为用于要治疗的具体个体的单位剂量的物理上不连续的单位。每个单位可包含与所需药学载体结合的预计产生所需治疗效果的预定量的活性物质。本发明的剂量单位形式的规格可由以下因素限定:(a) 活性物质的独特特征和要实现的特定治疗效果、和 (b) 在配合这种活性化合物领域中的固有限制。

[0087] “可药用盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过生成母体化合物的酸或碱的盐而使其改性。可药用盐的例子包括但不限于碱部分如胺的无机酸盐或有机酸盐;酸部分如羧酸的碱盐或有机盐、等等。可药用盐包括从无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规的无毒盐或季铵盐。例如,这种常规的无毒盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些盐;从有机酸如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙二醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟基乙磺酸等制备的盐。这些生理学可接受的盐通过本领域中已知的方法制备,如通过将

游离胺的碱与过量的酸溶解在水性醇中,或用碱金属碱如氢氧化物或用胺中和游离的羧酸。

[0088] 可以以可替代的形式使用或制备本文全文中描述的化合物。例如,许多含氨基的化合物可作为酸加成盐使用或制备。通常,这种盐改善化合物的分离和处理性质。例如,取决于试剂、反应条件等,本文中所述的化合物可作为例如其盐酸盐或甲苯磺酸盐使用或制备。同形晶体形式、所有手性和消旋形式、N-氧化物、水合物、溶剂化物、和酸性盐水合物也被考虑在本发明的范围内。

[0089] 本发明的某些酸性或碱性化合物可能作为两性离子存在。化合物的所有形式,包括游离酸、游离碱、和两性离子都被考虑在本发明的范围内。在本领域中众所周知,包含氨基和羧基的化合物经常以其两性离子的平衡形式存在。因此,在贯穿本文中描述的包含例如氨基和羧基的任何化合物还包括其相应的两性离子。

[0090] “患者”是指动物,包括哺乳动物,优选人。

[0091] “前药”是指特别设计成使得活性物质到达所需反应部位的量最大化的化合物,其本身对于所需活性是非反应性的或具有最小反应性,但是其通过生物转化变为生物活性代谢物。

[0092] “立体异构体”是指具有相同的化学组成但是原子或基团的空间排列不同的化合物。

[0093] “N-氧化物”是指其中杂芳香环或叔胺的碱性氮原子被氧化得到带有正的形式电荷并且连有带有负的形式电荷的氧原子的四价氮的化合物。

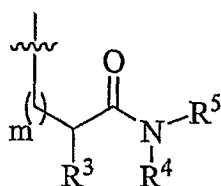
[0094] 在任何变量在任何组成中或以任何形式出现多于一次时,其在每次出现时的定义与其在其它每次出现时的定义无关。取代基和/或变量的组合只有在这种组合产生稳定化合物时才是允许的。

[0095] 式 I 所示的本发明的哌啶可作为在哌啶环的 3 位和 4 位位置的反式和顺式立体化学异构体存在。如本文中使用的,术语“反式”是指 R^{2a} 取代基在 R^{2b} 取代基的相对侧,而在“顺式”异构体中, R^{2a} 取代基和 R^{2b} 取代基在环的同侧。本发明考虑了单独的立体异构体,以及消旋混合物。在本发明最优选的化合物中, R^{2a} 取代基和 R^{2b} 取代基在哌啶上为“反式”取向。

[0096] 除了 R^{2a} 取代基和 R^{2b} 取代基的“顺式”和“反式”取向之外,还使用通常使用的“R”和“S”,其对带有 R^{2a} 取代基和 R^{2b} 取代基的碳原子的立体化学进行定义 (Orchin 等人, The Vocabulary of Organic Chemistry, 1980, John Wiley and Sons, Inc., 第 126 页,其被并入本文作为参考)。本发明优选的化合物为其中哌啶环上的 R^{2a} 取代基和 R^{2b} 取代基的构形都是“R”的式 I 所示化合物。

[0097] 此外,取决于以下结构和对其中包含的任何变量的独立选择,可在分子中引入不对称碳原子:

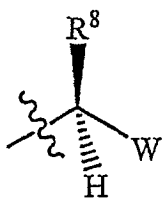
[0098]



[0099] 例如,当 R^3 不是氢时,连接 R^3 的碳原子为不对称的。另外, R^4 或 R^5 、或其中包含的独立的亚变量的独立选择可能产生另外的不对称中心。因而,这些类别的化合物可作为在每个或任一个这些不对称中心单独的“R”或“S”立体异构体存在,单独存在或与在化合物中如此形成的任何其它不对称中心的组合存在,以提供单一的对映异构体、或异构体的消旋混合物、或其非对映异构体的混合物,并且所有这些都考虑在本发明的范围内。优选地,使用本发明化合物的基本上纯的立体异构体,即其中每个不对称中心独立地为“R”或“S”构形的异构体。优选地,那些立体异构体为其中在式 I 所示化合物中带有 R^{2a} 、 R^{2b} 、和 R^3 变量的三个不对称碳中心中每个的手性都是 (R) 的化合物。

[0100] 在本发明中考虑了其它不对称中心。例如,在下面进一步详细描述的式 VI 所示化合物中, R^5 为:

[0101]

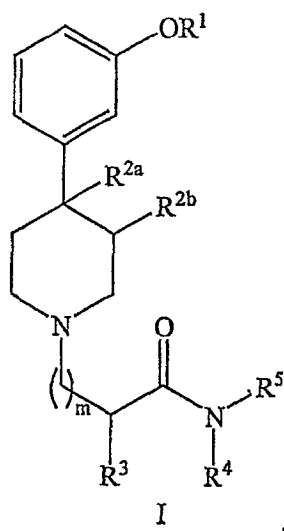


[0102] 在某些优选实施方案中,本发明的化合物、药学组合物和方法可能涉及外周阿片样物质拮抗化合物。术语“外周”表示主要作用于中枢神经系统以外的生理学系统和构成的化合物。在优选形式中,用于本发明的外周阿片样物质拮抗化合物表现出对外周组织如胃肠道组织的高活性水平,并且优选基本上没有 CNS 活性。如本文中使用的,短语“基本上没有 CNS 活性”意思是本发明方法中使用的化合物少于约 20% 的药理学活性表现在 CNS 中,优选本发明方法中使用的化合物少于约 15%,更优选少于约 10%,更优选少于约 5%,最优选为 0% 的药理学活性表现在 CNS 中。

[0103] 此外,在本发明的某些实施方案中优选其中给用化合物以拮抗阿片样物质的外周副作用,该化合物基本上不穿过血脑屏障,从而减少阿片样物质的有利活性。如本文中使用的,“基本上不跨过”是指用于本发明方法中的化合物少于约 20 重量%穿过血脑屏障,优选少于约 15 重量%、更优选少于约 10 重量%、更优选少于约 5 重量%、最优选 0 重量%的化合物穿过血脑屏障。可通过在 i. v. 给药之后确定血浆和脑中水平来评价所选化合物的 CNS 透过性。

[0104] 因此,在一个实施方案中,本发明提供式 I 所示的新型药学活性化合物,或其立体异构体、前药、可药用盐、水合物、溶剂化物、酸水合物、N-氧化物或同形晶体形式:

[0105]



[0106] 其中：

[0107] R^1 为 H 或烷基；

[0108] R^{2a} 为烷基或烯基；

[0109] R^{2b} 为 H、烷基、或烯基；

[0110] R^3 为 H、烷基、烯基、芳基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基；

[0111] R^4 为：

[0112] H，

[0113] 芳基（选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、硝基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷氧基羰基、芳基氧、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））、

[0114] 芳烷基；

[0115] 烷基，

[0116] 烯基，或

[0117] 炔基，后三个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OR^{6c}、-S(=O)_qR^{6d}、-CN、卤代、烷氧基羰基、氨基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、-N(R^{6e})S(=O)₂R^{7a}、-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}、Het¹、和芳基（后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、硝基、-N(R^{6a})(R^{6b})、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-CHO、芳基、烷基、烷氧基、芳烷氧基、芳基氧、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；

[0118] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、和 R^{6e} 各自独立地为 H、Het²、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、或芳基（后六个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH、硝基、卤代、-NHC(=O)R³、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、烷氧基羰基、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；

[0119] R^5 为 (CH₂)_y(CHR⁸)_j(CHR^{8a})_zW、-CH₂P(=O)OR^{7b}OR^{7c}、或 -S(=O)₂R^{7d}；

[0120] R^8 各自独立地为芳基（选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、硝基、芳基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））、环烷基、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OR^{6c}、-S(=O)_qR^{6d}、-CN、卤代、氨基、-CO₂H、-C(=O)NH₂、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、-N(R^{6e})S(=

$O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基（后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；或 R^4 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环，其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和，并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、烷基、或烷氧基；并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O 、 S 或 $N(R^{11})$ 基团中断；

[0121] R^{8a} 各自独立地为 H 、芳基（选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、硝基、芳基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））、环烷基、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OR^{6c}$ 、 $-S(O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、氨基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、 Het^1 、和芳基（后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；或 R^4 和 R^{8a} 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环，其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和，并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、烷基、或烷氧基；并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O 、 S 或 $N(R^{11})$ 基团中断；

[0122] W 为 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)N(R^{10a})(R^{10b})$ 、或 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ ；

[0123] R^9 为 H 、烷基、烯基、苯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基；

[0124] R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地表示 H 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、 Het^3 、或芳基（后七个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、硝基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；或 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 到 8 元的杂环烷基环，其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和，并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、烷基、或烷氧基；并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O 、 S 或 $N(R^{12})$ 基团中断；

[0125] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、和 R^{7d} 各自独立地为 H 、烷基、环烷基、烷芳基、芳烷基或芳基，后五个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、 $-OH$ 、硝基、氨基和卤代；

[0126] Het^1 、 Het^2 和 Het^3 各自独立地表示 3 到 8 元的杂环，其中所述杂环包含至少一个选自氧、硫、或氮的杂原子，其中所述杂环选择性地与芳环稠和，并且其中所述杂环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、 $=O$ 、硝基、氨基、卤代、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、芳基、烷基、烷氧基和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代）；

[0127] R^{11} 表示 H 、烷基、环烷基、环烷基烷基、或芳烷基；

[0128] R^{12} 表示 H 、烷基、环烷基、环烷基烷基、或芳烷基；

[0129] j 为整数 0、1、2、3、或 4；

[0130] m 为整数 0、1、2、3、或 4；

[0131] q 为整数 0、1、或 2；

[0132] y 为整数 0、1、2、3、4、或 5；和

[0133] z 为整数 0、1、2、3、或 4；

[0134] 条件是当 j 和 z 各自为整数 0 时，y 必须是整数 5；并且当 R^{8a} 为 H 以及 j 为 0 时，y+z 的和必须是整数 5。

[0135] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中， R^1 为烷基或 H。在某些优选实施方案中， R^1 为 H。

[0136] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中， R^{2a} 为烷基或烯基。更优选地， R^{2a} 为 C_1-C_5 烷基或 C_{2-6} 烯基。更优选地， R^{2a} 为 C_1-C_5 烷基。最优选地， R^{2a} 为甲基。

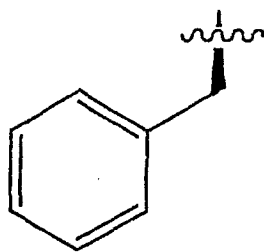
[0137] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中， R^{2b} 为烷基或烯基。更优选地， R^{2b} 为 C_1-C_5 烷基或 C_{2-6} 烯基。更优选地， R^{2b} 为 C_1-C_5 烷基。最优选地， R^{2b} 为甲基。

[0138] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中， R^{2a} 和 R^{2b} 彼此为反式。更优选地， R^{2a} 和 R^{2b} 中的一个或多个独立地为 C_1-C_5 烷基，并且 R^{2a} 和 R^{2b} 彼此为反式。更优选地， R^{2a} 和 R^{2b} 为 C_1-C_5 烷基，并且 R^{2a} 和 R^{2b} 彼此为反式。最优选地， R^{2a} 和 R^{2b} 为甲基并且 R^{2a} 和 R^{2b} 彼此为反式。

[0139] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中， R^3 为 H、烷基、烯基、芳基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基。优选地， R^3 为 H、烷基、或芳烷基。在某些更优选的实施方案中， R^3 为 H。

[0140] 在其它更优选的实施方案中， R^3 为芳烷基。更优选地， R^3 为苄基。最优选地， R^3 为：

[0141]



[0142] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中， R^4 为：

[0143] H，

[0144] 芳基（选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、硝基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷氧基羰基、芳基氧、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））、

[0145] 芳烷基；

[0146] 烷基，

[0147] 烯基，

[0148] 后三个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OR^{6c}、-S(=O)_qR^{6d}、-CN、卤代、烷氧基羰基、氨基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、-N(R^{6e})S(=O)₂R^{7a}、-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}、Het¹、和芳基（后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：-OH、硝基、氨基、-N(R^{6a})(R^{6b})、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、芳基、烷基、烷氧基、芳烷氧基、芳基氧、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））。

[0149] 在某些优选实施方案中， R^4 为 H。在其它的优选实施方案中， R^4 为：

[0150] 芳基（选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：烷氧基羰基、芳基氧、芳基、和烷氧基（后一个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））；

[0151] 芳烷基；

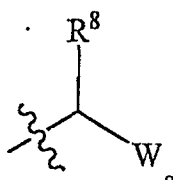
[0152] 烷基，其选择性地被环烷基或氨基取代；或

[0153] 烯基。

[0154] 在式 I 所示化合物的某些其它实施方案中： R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、和 R^{6e} 各自独立地为 H、Het²、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、或芳基（后六个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代：OH、硝基、卤代、 $-NHC(=O)R^3$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、烷氧基羰基、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））。

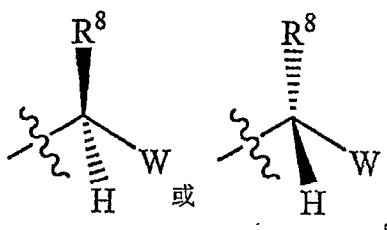
[0155] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中： R^5 为 $-(CH_2)_y(CHR^8)_j(CHR^{8a})_zW$ 、 $-CH_2P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、或 $-S(=O)_2R^{7d}$ 。在更优选的实施方案中， R^5 为 $-S(=O)_2R^{7d}$ 。在更优选的实施方案中， R^5 为 $-CH_2P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 。在其它更优选的实施方案中， R^5 为 $-(CH_2)_y(CHR^8)_j(CHR^{8a})_zW$ 。在某些实施方案中， R^5 为：

[0156]



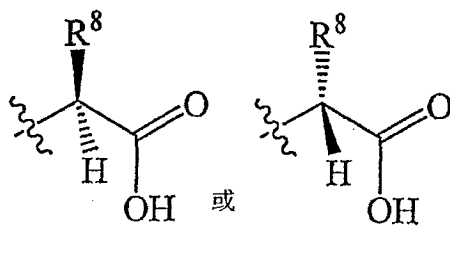
[0157] 在更优选的实施方案中， R^5 为：

[0158]



[0159] 在更优选的实施方案中， R^5 为：

[0160]



[0161] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中，每个 R^8 独立地为芳基（选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、硝基、芳基、卤代、 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-N(R^{6a})(R^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基（后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代））、环烷基、烷基、烯基或炔基，其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OR^{6c}$ 、 $-S(O)_qR^{6d}$ 、 $-CN$ 、卤代、氨基、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、 $-N(R^{6e})S(=O)_2R^{7a}$ 、 $-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}$ 、Het¹、和芳基（后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代： $-OH$ 、硝基、氨基、卤

代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)。在某些实施方案中,每个 R⁸ 独立地为芳基、环烷基、烷基,其中烷基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OR^{6c}、-S(O)_qR^{6d}、氨基、-CO₂H、-C(=O)NH₂、环烷基、-N(R^{6e})S(=O)₂R^{7a}、Het¹、和芳基(后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、硝基、卤代、芳酰基、和芳基。在某些更优选的实施方案中, R⁸ 为被芳基取代的烷基,其中芳基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、硝基、氟代、碘代、苯甲酰基、和苯基)。在更优选的实施方案中, R⁸ 为被苯基、 α -萘基、或 β -萘基取代的甲基或乙基,其中苯基、 α -萘基、或 β -萘基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、硝基、氟代碘代、苯甲酰基、和苯基)。

[0162] 在式 I 所示化合物的某些其它实施方案中, R⁴ 和 R⁸ 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和,并且其中杂环烷基环或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、烷基、或烷氧基;并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 N(R¹¹) 基团中断。在某些优选实施方案中, R⁴ 和 R⁸ 与它们所连接的原子一起形成 5- 到 6- 元杂环烷基环,其中杂环烷基环选择性地与芳环稠和,并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、烷基、或烷氧基;并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 N(R¹¹) 基团中断。在其它优选实施方案中, R⁴ 和 R⁸ 与它们所连接的原子一起形成 5- 元杂环烷基环,其中杂环烷基环选择性地 -OH 取代。在其它优选实施方案中, R⁴ 和 R⁸ 与它们所连接的原子一起形成 6 元杂环烷基环,其中杂环烷基环与芳环稠和。

[0163] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中,每个 R^{8a} 独立地为 H、芳基(选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、硝基、芳基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、-N(R^{6a})(R^{6b})、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代))、环烷基、烷基、烯基或炔基,其中所述烷基、烯基或炔基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OR^{6c}、-S(O)_qR^{6d}、-CN、卤代、氨基、-CO₂H、-C(=O)NH₂、烷氧基羰基、烷酰基、烷酰基氧、环烷基、环烷酰基、-N(R^{6e})S(=O)₂R^{7a}、-P(=O)OR^{7b}OR^{7c}、Het¹、和芳基(后一个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、硝基、氨基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、芳酰基、芳基、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代));或 R⁴ 和 R^{8a} 与它们所连接的原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和,并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OH、烷基、或烷氧基;并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 N(R¹¹) 基团中断。

[0164] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中, W 为 -C(=O)OR⁹、-C(=O)N(R^{10a})(R^{10b})、或 -P(=O)OR^{7b}OR^{7c}。在某些优选实施方案中, W 为 -C(=O)OR⁹。更优选地,当 W 为 -C(=O)OR⁹ 时, R⁹ 为 H。在某些其它优选实施方案中, W 为 -C(=O)N(R^{10a})(R^{10b})。在某些其它优选实施方案中, W 为 -P(=O)OR^{7b}OR^{7c}。更优选地,当 W 为 -P(=O)OR^{7b}OR^{7c} 时, R^{7b} 和 R^{7c} 都是 H。

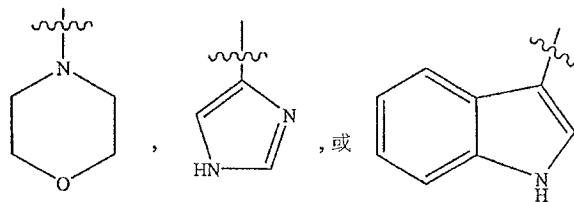
[0165] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中, R⁹ 为 H、烷基、烯基、苯基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烯基烷基、或芳烷基。优选地, R⁹ 为 H。

[0166] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中, R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地表示 H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳烷基、Het³、或芳基 (后七个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、硝基、卤代、-CN、-CH₂CN、-C(=O)NH₂、-CO₂H、烷基、烷氧基、和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)); 或 R^{10a} 和 R^{10b} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 到 8 元杂环烷基环, 其中所述杂环烷基环选择性地与芳环稠和, 并且其中所述杂环烷基环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、烷基、或烷氧基; 并且其中杂环烷基环还选择性地被一个或多个 O、S 或 N(R^{12}) 基团中断。更优选地, R^{10a} 和 R^{10b} 各自独立地选自 H 和烷基, 其中烷基选择性地被一个或多个卤原子取代。

[0167] 在式 I 所示化合物的某些实施方案中, R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 各自独立地为 H、烷基、环烷基、烷芳基、芳烷基、或芳基, 后五个基团选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: 烷基、烷氧基、-OH、硝基、氨基和卤代。在某些优选实施方案中, 一个或多个 R^{7b} 和 R^{7c} 各自独立地为 H。更优选地, R^{7b} 和 R^{7c} 都是 H。在其它实施方案中, R^{7d} 为选择性地被一个或多个卤原子取代的烷基。更优选地, R^{7d} 为选择性地被一个或多个氟原子取代的烷基。更优选地, R^{7d} 为 -CF₃。

[0168] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中, Het¹、Het² 和 Het³ 各自独立地表示 3 到 8 元的杂环, 其中所述杂环包含至少一个选自氧、硫和 / 或氮的杂原子, 其中所述杂环选择性地与芳环稠和, 并且其中所述杂环、或选择性地与其稠和的芳环各自独立地选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: -OH、=O、硝基、氨基、卤代、-CN、-CO₂H、芳基、烷基、烷氧基和烷酰基 (后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)。在某些优选实施方案中, Het¹ 为:

[0169]



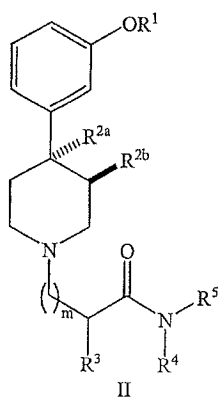
[0170] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中, R^{11} 表示 H、烷基、环烷基、环烷基烷基或芳烷基。

[0171] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中, R^{12} 表示 H、烷基、环烷基、环烷基烷基或芳烷基。

[0172] 在式 I 所示化合物的其它实施方案中, j 为整数 0、1、2、3、或 4; m 为整数 0、1、2、3、或 4; q 为整数 0、1、或 2; y 为整数 0、1、2、3、4、或 5; 和 z 为整数 0、1、2、3、或 4; 条件是当 j 和 z 各自为整数 0 时, y 必须是整数 5, 并且当 R^{8a} 为 H 以及 j 为 0 时, $y+z$ 的和必须是整数 5。在某些优选实施方案中, j 为整数 1。在某些其它优选实施方案中, m 为整数 1。在其它优选实施方案中, y 为整数 5。

[0173] 在本发明的某些优选实施方案中, 式 I 所示化合物具有相当于下式 II 的结构:

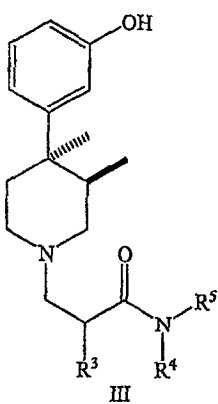
[0174]



[0175] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、和 m 如上所述。在更优的选实施方案中， R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基。

[0176] 选择性地，式 I 所示化合物具有相当于下式 III 的结构：

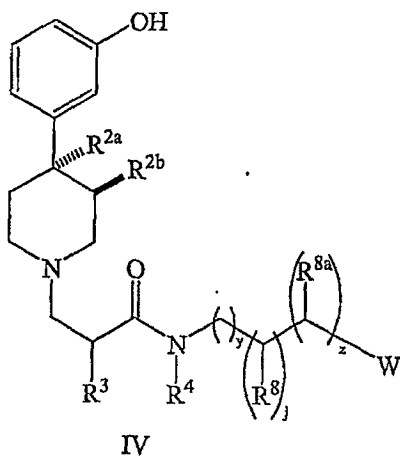
[0177]



[0178] 其中 R^3 为 H、烷基、或芳烷基， R^4 和 R^5 如上所述。

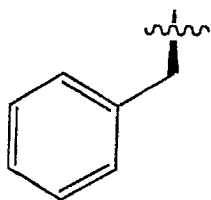
[0179] 在某些实施方案中，式 I 所示化合物具有相当于下式 IV 的结构：

[0180]



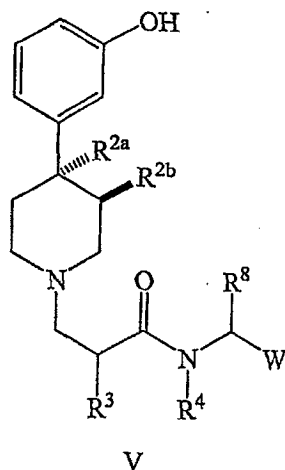
[0181] 其中 R^3 为 H、烷基、或芳烷基，并且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^4 、 R^8 、 R^{8a} 、 W 、 y 、 j 、和 z 如上所述。在式 IV 所示化合物的某些优选实施方案中， R^4 为 H。在式 IV 所示化合物的其它优选实施方案中， R^3 为：

[0182]



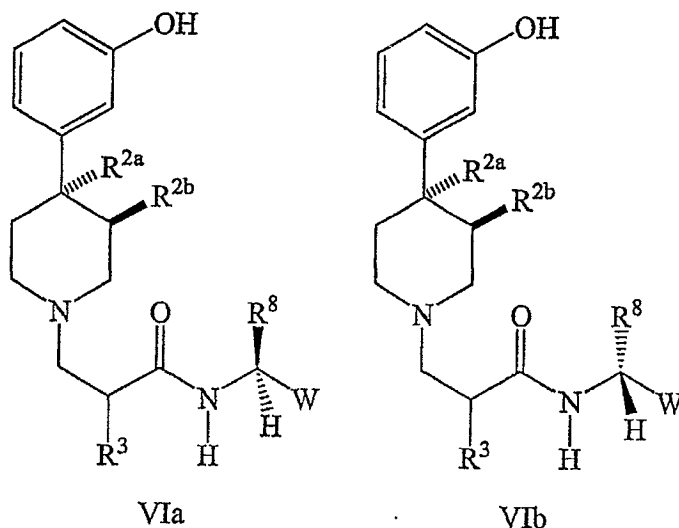
[0183] 在某些其它实施方案中,式 I 所示化合物具有相当于下式 V 的结构:

[0184]



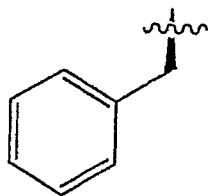
[0185] 其中 R^3 为 H、烷基、或芳烷基,并且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^4 、 R^8 、和 W 如上所述。在式 V 所示化合物的某些优选实施方案中, R^4 为 H。在其它的优选实施方案中,式 V 所示化合物具有相当于下式 VIa 或下式 VIb 的结构:

[0186]



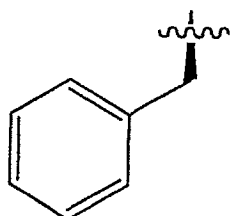
[0187] 其中 R^3 为 H、烷基、或芳烷基,并且 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^8 、和 W 如上所述。在式 VIa 和式 VIb 所示化合物的某些优选实施方案中, W 为 $-CO_2H$,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基。在式 VIa 和式 VIb 所示化合物的某些更优选的实施方案中,其中 W 为 $-CO_2H$,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基, R^3 为:

[0188]



[0189] 在式 VIa 和式 VIb 所示化合物的某些更优选的实施方案中,其中 W 为 $-\text{CO}_2\text{H}$, R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基,和 R^3 为:

[0190]



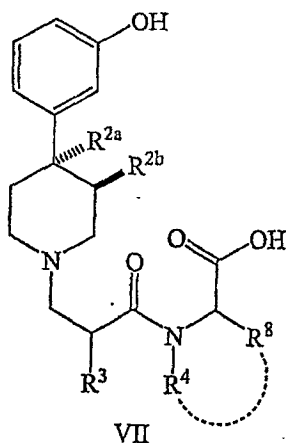
;

[0191] R^4 为 H。

[0192] 在式 VI 所示化合物的其它更优选的实施方案中,其中 W 为 $-\text{CO}_2\text{H}$, R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基, R 为被芳基取代的烷基,其中芳基选择性地被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、硝基、氨基、卤代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、芳酰基、芳基、 $-\text{N}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})$ 、烷基、烷氧基、和烷酰基(后三个基团选择性地被一个或多个卤原子取代)。更优选地, R^8 为选择性取代的苄基。更优选地,所述苄基为被一个或多个选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、硝基、卤代、芳酰基、或芳基。

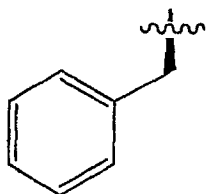
[0193] 在某些优选实施方案中,式 V 所示化合物具有相当于下式 VII 的结构:

[0194]



[0195] 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、和 R^8 如上所述。在更优选的式 VII 所示化合物中, R^3 为:

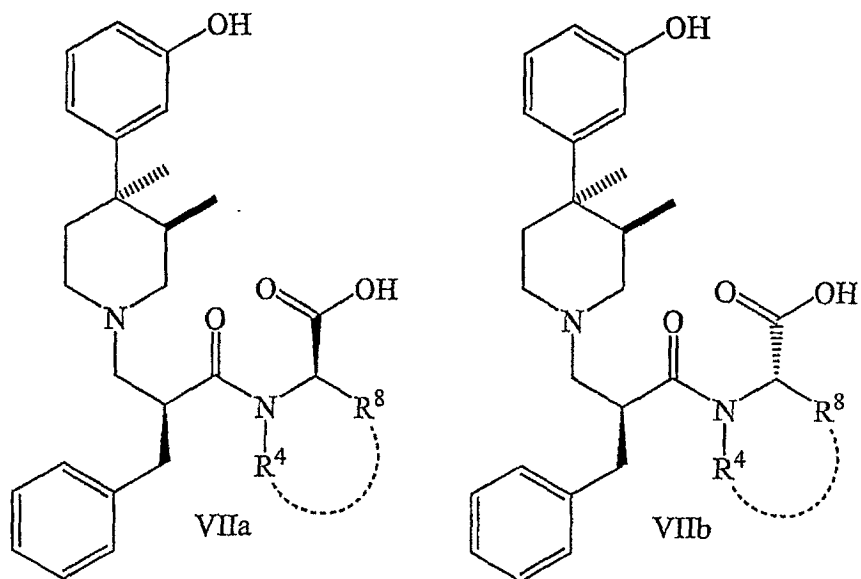
[0196]



[0197] 更优选地,在式 VII 所示化合物中, R^{2a} 和 R^{2b} 各自为甲基, R^3 如刚刚上面的描述。

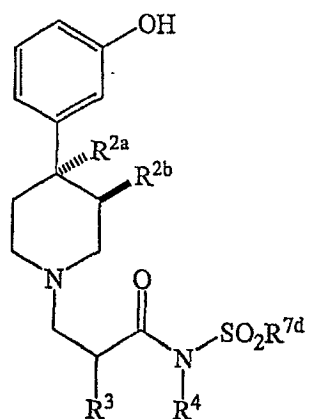
更优选地,式 VII 所示化合物具有相当于下式 VIIa 或式 VIIb 的结构:

[0198]



[0199] 在本发明的某些优选实施方案中,式 I 所示化合物具有相当于下式 VIII 的结构:

[0200]

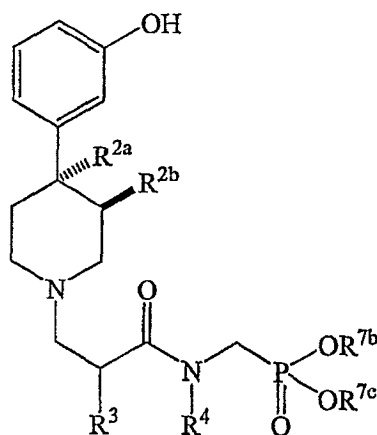


VIII ;

[0201] 其中 R^3 为 H、烷基、或芳烷基, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^4 和 R^{7d} 如上所述。

[0202] 在本发明的某些优选实施方案中,式 I 所示化合物具有相当于下式 IX 的结构:

[0203]



IX

[0204] 其中 R³ 为 H、烷基、或芳烷基, R^{2a}、R^{2b}、R⁴、R^{7b} 和 R^{7c} 如上所述。

[0205] 用于本发明方法中的化合物可以以前药形式存在。如本文中使用的,“前药”是指包括任何共价结合的载体,其在对哺乳动物主体给药这种前药,如式 I 或其它式或用于本发明方法中的化合物时在体内释放活性母体药物。因为已知前药增强药物的多种所需性质(如溶解度、生物利用度、生产等),如果期望,用于本发明方法中的化合物可以以前药形式递送。因此,本发明考虑了递送前药的方法。可以通过修饰存在于化合物中的官能团而制备用于本发明中如式 I 所示化合物的前药,使得修饰体在常规操作或体内裂开成为母体化合物。

[0206] 因此,前药包括例如本文中所述的其中羟基、氨基、或羧基结合于在对哺乳动物主体给用前药时裂开分别形成游离的羟基、游离的氨基、或羧酸的任何基团的化合物。其例子包括但不限于醇和胺官能团的乙酸、甲酸和苯甲酸衍生物;和烷基、碳环、芳基、和烷基芳基的酯如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、苯基、苄基、和苯乙基的酯等。

[0207] 用于本发明方法中的化合物可通过本领域技术人员公知的多种方法制备。化合物可通过例如如下所述的方法或本领域技术人员理解的其变体合成。本发明公开的所有方法都考虑了以任何规模实践,包括毫克规模、克规模、几克 (multigram) 规模、千克规模、几千克规模或商业的工业规模。

[0208] 如以上所详细讨论的,用于本发明方法中的化合物可包含一个或多个不对称取代的碳原子,并且可作为光学活性形式或消旋形式分离。因此,除非特别说明特定的立体化学或同分异构形式,本发明包括所述的结构的所有手性的、非对映异构体的、消旋形式的和所有的几何异构形式。如何制备和分离这种光学活性形式为本领域中公知的。例如,可通过标准技术分离立体异构体的混合物,包括但不限于消旋形式的拆分,正相、反相、和手性色谱法、有择盐 (preferential salt) 的形成、重结晶等,或通过从手性的起始材料或通过靶手性中心的有意合成。

[0209] 可以容易地理解,在合成过程中官能团可包含保护基。保护基已知为本身可以有选择地为官能度如羟基和羧基添加并从中除去的化学官能团。这些基团存在于化合物中使得这种官能度在该化合物所接触的化学反应条件下为惰性的。本发明可使用多种保护基中的任一种。优选的保护基包括苄氧羰基和叔丁氧羰基。可用于本发明中的其它优选的保护基在 Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版,

Wiley & Sons, 1991 中有所描述。

[0210] 本发明的 3,4- 二取代 -4- 芳基哌啶化合物可通过例如在 US-A-5, 250, 542、USA-5, 434, 171、US-A-5, 159, 081、和 US-A-5, 270, 328 中教导的方法合成, 因此所述文献的公开被全文并入本文作为参考。用于合成本发明化合物时作为起始材料的光学活性 (+)-4(R)-(3- 羟基苯基)-3(R),4- 二甲基 -1- 哌啶可通过 J. Org. Chem., 1991, 56, 1660-1663、US-A-4, 115, 400 和 US-A-4, 891, 379 中教导的通用方法制备, 因此所述文献的公开被全文并入本文作为参考。

[0211] 虽然不试图束缚于任何理论或工作原理, 但是考虑到阿片样物质的副作用如便秘、呕吐和恶心可源于阿片样物质与外周阿片样物质受体如外周 μ 受体的不需要的相互作用。给用本发明的一个方面的式 I 所示化合物可能阻断阿片样物质化合物与外周受体的相互作用, 从而预防和 / 或抑制副作用, 同时优选不干扰阿片样物质在 CNS 中的治疗效果。

[0212] 当任何变量在任何组成中或以任何形式出现多于一次时, 其在每次出现时的定义与其在其它每次出现时的定义无关。取代基和 / 或变量的组合只有在这种组合产生稳定化合物时才是允许的。

[0213] 根据本发明的某些实施方案, 提供的方法包括对患者特别地给用阿片样物质化合物。有多种阿片样物质可用于本发明的方法和组合物中。一般说来, 只需要阿片样物质提供预期的效果 (如缓解疼痛), 并能够结合到本发明的联合产品和方法中 (以下详细讨论)。在优选实施方案中, 本发明的方法和组合物可涉及选自以下的阿片样物质: 阿芬太尼 (alfentanil)、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢化吗啡酮、左吗南 (levophanol)、哌替啶 (度冷丁)、美沙酮、吗啡、纳布啡 (nalbuphine)、氧可酮、羟吗啡酮、潘他唑新、丙吡胺、右丙氧芬、舒芬太尼 (sufentanil) 和 / 或曲马多。更优选地, 阿片样物质选自吗啡、可待因、氧可酮、氢可酮、二氢可待因、右丙氧芬、芬太尼、曲马多、及其混合物。

[0214] 本发明组合物的阿片样物质组分可另外包括一个或多个可通常用于镇痛药和 / 或咳嗽 - 感冒 - 止咳药 (cough-cold-antitussive) 联合产品中的其它活性成分。这种常规的成分包括例如阿斯匹林、乙酰氨基酚、苯丙醇胺、去氧肾上腺素、氯苯那敏、咖啡因和 / 或愈创甘油醚 (guaifenesin)。阿片样物质组分中包括的典型的或常规的成分在例如 Physicians' Desk Reference, 1999 中有所描述, 因此其公开被全文并入本文作为参考。

[0215] 另外, 阿片样物质组分可另外包括一个或多个可设计用于增强阿片样物质的止痛效力和 / 或减少镇痛药耐受性形成的化合物。这种化合物包括例如右美沙芬或其它 NMDA 拮抗剂 (Mao, M. J. 等人, Pain, 1996, 67, 361)、L-364, 718 和其它 CCK 拮抗剂 (Dourish, C. T. 等人, Eur. J. Pharmacol., 1988, 147, 469)、NOS 抑制剂 (Bhargava, H. N. 等人, Neuropeptides, 1996, 30, 219)、PKC 抑制剂 (Bilsky, E. J. 等人, J Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 484), 和强啡肽拮抗剂或抗血清 (Nichols, M. L. et al., Pain, 1997, 69, 317)。因此, 前述每个文献的公开被全文并入本文作为参考。

[0216] 除了上述举例说明的那些之外, 可用于本发明的方法和组合物中的其它阿片样物质、选择性的常规阿片样物质组分、和选择性的用于增强阿片样物质的止痛效力和 / 或降低镇痛药耐受性形成的化合物对于了解了本发明公开的教导的本领域技术人员来说是显而易见的。

[0217] 在本发明的另一个实施方案中提供药学组合物,其包括可药用载体和有效量的式 I 所示化合物。

[0218] 本发明的另一个实施方案提供治疗或预防阿片样物质 - 肠功能障碍 (bowel dysfunction) 的方法,其包括对需要这种治疗的患者给用组合物的步骤,所述组合物包括阿片样物质和有效量的式 I 所示化合物。

[0219] 本发明的另一个实施方案提供治疗或预防肠梗阻的方法,其包括对需要这种治疗的患者给用有效量的式 I 所示化合物的步骤。

[0220] 本发明的另一个实施方案提供治疗或预防与阿片样物质有关的副作用的方法,其包括对需要这种治疗的患者给用有效量的式 I 所示化合物的步骤。

[0221] 虽然本发明的化合物可作为纯的化学品给用,但是优选活性成分为药学组合物形式。因此,本发明进一步提供药学组合物,其包括与一个或多个可药用载体和选择性的其它治疗和 / 或预防成分在一起的一个或多个式 I 所示化合物。载体必须是在与组合物的其它成分具有相容性意义上可接受的并且对接受者没有毒害。

[0222] 可通过医疗领域中沿用已久的任何常规技术将本发明的化合物以有效量给药。包括例如阿片样物质和式 I 所示化合物的本发明方法用化合物可通过使活性剂与活性剂在患者体内一个或多个作用部位相接触的任何方式给药。化合物可通过用于与药物 (作为单独的治疗剂或治疗剂组合) 协同所用任何常规方法给药。例如,它们可作为药学组合物中的唯一的活性剂给药,或者它们可用于与其它治疗活性成分组合。

[0223] 优选基于所选给药途径和例如在 Remington's Pharmaceutical Science (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980) 中所述的标准药学实践将化合物与所选药学载体合并,因此所述文献被全文并入本文作为参考。

[0224] 本发明的化合物可以以适合于所选给药途径如口服或非肠道给药的多种形式对哺乳动物主体给药。在这方面,非肠道给用包括通过以下途径给药:静脉内、肌内、皮下、眼内、滑膜内、过上皮给药 (包括透皮、眼、舌下、和口颊);通过吹入法、气雾剂、和直肠系统给药的局部给用包括眼、皮肤、眼睛、直肠和通过鼻吸入给药。

[0225] 活性化合物可口服给药,例如与惰性稀释剂或与可同化的可食用的载体给药,或者可将其包封在硬或软壳胶囊中给药,或者可将其压缩为片剂给药,或者将其直接与食物结合给药。对于口服治疗用给药,可将活性化合物与赋形剂混合并以可摄取的片剂、颊片、锭剂、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、圆片 (wafer) 等剂型使用。在这种治疗用组合物中,优选活性化合物的量为得到适当的剂量。本发明优选的组合物或制剂可制备为使得口服剂量单位形式包含约 0.1 到约 1000mg 活性化合物。

[0226] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可包含以下的一个或多个:粘合剂,如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉、或明胶;赋形剂,如磷酸二钙;崩解剂,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸等;润滑剂,如硬脂酸镁;甜味剂,如蔗糖、乳糖或糖精;或调味剂,如薄荷油、冬青油、或樱桃调味剂。当剂量单位形式为胶囊时,除上述类型的材料之外,其可包含液体载体。有多种材料可作为包衣存在或另外改变剂量单位的物理外形。例如,片剂、丸剂、或胶囊可由虫胶、糖、或两者包衣。糖浆或酞剂可包含活性化合物、作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的羟苯甲酸甲酯和丙酯、染料和调味剂如樱桃或橙香料。当然,用于制备任何剂量单位形式的任何材料都优选为药学纯的并且在使用量条件下为基本上无毒的。另外,可以将活性化合物结合

到持续释放制剂和配料剂 (formulation) 中。

[0227] 活性化合物也可以非肠道或腹内给药。可以在水中与表面活性剂如羟丙基纤维素适当地混合制备活性化合物的游离碱或药理学可接受的盐的溶液。还可以在甘油、液体聚乙二醇、及其混合物和在油类中制备分散体。在普通的储存和使用条件,这些制剂可包含防腐剂,以防止微生物生长。

[0228] 适合于注射用的药理学剂型包括例如无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况中,优选剂型为无菌的并且为液体以便于注射。优选其在生产和储存条件下是稳定的,并且优选在抗微生物如细菌和真菌污染作用的条件下保存。载体可为溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、其适当的混合物、和植物油。可通过例如使用包衣如卵磷脂、通过在分散体的情况中保持需要的粒径、和通过使用表面活性剂保持适当的流动性。预防微生物的作用可通过多种抗菌剂和抗真菌剂实现,例如对羟苯甲酸酯、氯丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等。在很多情况下,优选包括等渗剂如糖或氯化钠。可通过使用延迟吸收的试剂如单硬脂酸铝和明胶实现可注射组合物的延长吸收。

[0229] 可通过将需要量的活性化合物根据需要与上述列举的其它成分一起结合在适当的溶剂中,随后过滤灭菌制备无菌可注射溶液。通常,可通过将灭菌后的活性成分结合到无菌介质中制备分散体,所述无菌介质包含碱性分散介质和需要的来自上述列举的那些其它成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况中,优选的制备方法可包括真空干燥和冻干技术,该技术从前述经过无菌过滤的溶液得到活性成分粉末加上任何另外的所需成分。

[0230] 本发明的治疗用化合物可单独地或与可药用载体结合对患者给药。如上所述,活性成分和载体的相对比例可通过例如化合物的溶解度和化学性质、选择的给药途径和标准药理学实践来确定。

[0231] 最适合用于预防或治疗的本发明的化合物的剂量随给药形式、选择的特定化合物和在治疗下特定患者的生理特征而变化。通常,最初可使用小剂量,以小的增量增加直到达到这种情况下的预期效果。一般说来,口服给药可能需要更高的剂量。

[0232] 本发明的联合产品,如包括与式 I 所示化合物组合的阿片样物质的药理学组合物,可为任何剂型,如本文中所述的那些剂型,并且还可以以本文中所述的多种方式给药。在优选实施方案中,本发明的联合产品配制在一起,作为单一剂型(也就是说,结合在一个胶囊、片剂、粉末剂、或液体剂等中)。当联合产品没有配制在一起成为单一剂型时,阿片样物质化合物和式 I 所示化合物可同时给药(也就是说,一起给药)、或以任何顺序给药。当不同时给药时,优选阿片样物质和式 I 所示化合物的给药在短于约一小时的间隔内进行,更优选短于约 30 分钟间隔,更优选短于约 15 分钟间隔,更优选短于约 5 分钟间隔。优选地,本发明联合产品的给药为口服途径,虽然如上所述考虑其它给药途径也在本发明的范围内。虽然优选阿片样物质和式 I 所示化合物以相同方式给药(也就是说例如都是口服给药),但是如果需要,它们可各自以不同的方式给药(也就是说,例如联合产品的一种组分口服给药,另一种组分可静脉内给药)。本发明联合产品的剂量可随着多种因素的不同而改变,如特定药物的药效特征及其给药方式和途径,接受者的年龄、健康和体重,症状的性质和程度,并存治疗的种类,治疗频率,和所需效果。

[0233] 虽然本发明联合产品的适当的剂量可由本领域技术人员容易地确定,但是在阅读本发明之后,通过一般教导,在阿片样物质化合物与式 I 所示化合物结合的情况中,每天剂量通常为每千克患者体重为约 0.01 到约 100 毫克的阿片样物质(及该范围内的所有组合和变形)和约 0.001 到约 100 毫克的式 I 所示化合物(及该范围内的所有组合和变形)。优选地,每天的剂量可为每千克患者体重为约 0.1 到约 10 毫克的阿片样物质和约 0.01 到约 10 毫克的式 I 所示化合物。更优选地,每天的剂量可为每千克患者体重为约 1.0 毫克的阿片样物质和约 0.1 毫克的式 I 所示化合物。对于这种联合产品的典型的剂型如片剂,阿片样物质化合物(如吗啡)的存在量通常为约 15 到约 200 毫克,式 I 所示化合物的存在量为约 0.1 到约 4 毫克。

[0234] 特别是当作为单一剂型提供时,有可能在组合后的活性成分(如阿片样物质和式 I 所示化合物)之间存在化学相互作用。为此,优选本发明联合产品的剂型配制为使得虽然活性成分在单一剂型中组合,但是活性成分之间的直接接触最小化(也就是说减少直接接触)。

[0235] 为了实现接触最小化,其中产品经口服给药的本发明的一个实施方案提供了其中一种活性成分经肠溶包衣的联合产品。通过将一或多个活性成分进行肠溶包衣,有可能不仅使组合后的活性成分之间的接触最小化,而且有可能控制这些组分之一在胃肠道中的释放,使得这些组分之一在胃中不释放,而使在肠中释放。其中希望口服给药的本发明的另一个实施方案提供了其中活性成分之一由实现在整个胃肠道中持续释放并且还用于使组合后的活性成分之间的直接接触最小化的持续释放材料包衣的联合产品。此外,可另外将持续释放组分进行肠溶包衣,使得只在肠中发生这种组分的释放。另一个方法可能涉及其中一种组分由持续和/或肠释放聚合物包衣、另一种组分同样由聚合物如低粘度级的羟丙基甲基纤维素(HPMC)或本领域中已知的其它适当材料包衣以进一步分离活性组分的联合产品的制剂。聚合物包衣可用于形成与其它组分相互作用的额外屏障。

[0236] 其中一种活性成分经过肠溶包衣的本发明联合产品的剂型可为片剂,使得经肠溶包衣的组分与其它活性成分混合在一起然后压成片剂,或使得经肠溶包衣的组分压成一个片层,其它活性成分压成另一层。选择性地,为了进一步分离两个层,可存在有一个或多个安慰剂层,使得安慰剂层在活性成分层之间。另外,本发明的剂型可为其中一种活性成分压成片剂或多个小型片、粒子、颗粒或 non-perils,然后将其包衣的胶囊剂型。然后将这些肠溶包衣的小型片、粒子、颗粒、或 non-perils 与其它活性成分的颗粒装入胶囊或压缩成胶囊。

[0237] 无论是在单一剂型中给药或是以同样方式以分离的形式同时给药,使本发明联合产品的组分之间的接触最小化的这些方法以及其它方法对于阅读了本发明的本领域技术人员来说是显而易见的。

[0238] 在一个或多个无菌容器中包括治疗有效量的阿片样物质以及治疗有效量的本发明的 3,4-二取代-4-芳基哌啶化合物的可用于治疗疼痛的药用药包(kit)同样在本发明的范围内。容器的灭菌可使用本领域技术人员公知的常规灭菌方法进行。无菌容器的材料可包括单独的容器、或一个或多个多室(multi-part)容器,可随意列举的示例为 UNIVIAL™ 双室容器(购自 Abbott Labs, Chicago, Illinois)。阿片样物质化合物和式 I 所示化合物可为分开的剂型、或如上所述组合为单一剂型。如果期望,这种药包可另外包括多种常规药

用药包组分中的一个或多个,诸如例如,一个或多个可药用载体、用于使组分混合的另外的小瓶等等,如本领域技术人员显而易见的。也可在药包中包括说明书(作为插页或标签),指示要给药的量、给药指南、和/或组分混合指南。

[0239] 另外,应该理解,治疗所需的化合物或其活性盐或衍生物的量不仅随所选的特定盐的不同而改变,而且随给药途径、要治疗状况的性质和患者的年龄和状况的不同改变,并且最终由医生或临床医生确定。

[0240] 期望的剂量可方便地作为单一剂量存在或作为以适当的间隔如每天两个、三个、四个或更多个亚剂量给药的分开剂量存在。亚剂量本身可进一步分为多个不连续的松散间隔的给药;如从吸入器的多次吸入或通过多次滴眼而应用。

[0241] 剂量也可通过化合物的控制释放、通过本领域技术人员公知的技术提供。

[0242] 本发明的化合物可用于与阿片样物质受体包括 μ 和 κ 阿片样物质受体结合的方法中。这种结合可通过使受体与有效量的本发明的化合物接触而实现。优选地,接触步骤在水性介质中进行,优选在生理学相关的离子强度、pH 等条件下进行。

[0243] 在某些优选实施方案中,本发明的化合物与 μ 和 κ 阿片样物质受体或其组合结合。阿片样物质受体可位于中枢神经系统中或位于中枢神经系统的外周,或在两者中都有。

[0244] 在某些其它优选实施方案中,本发明的化合物与 κ 阿片样物质受体结合。

[0245] 在本发明方法的优选实施方案中,化合物拮抗阿片样物质受体的活性。在其它优选实施方案中,化合物预防或治疗由阿片样物质(内源性或外源性)引起的状况或疾病。在该方法的某些实施方案中,特别是其中阿片样物质为外源性时,优选本发明的化合物基本上不穿过血脑屏障。

[0246] 本发明的化合物可用于拮抗 μ 、 κ 或两种类型的阿片样物质受体的方法中,特别是其中不希望的症状或状况为给用外源性阿片样物质的副作用时。此外,本发明的化合物可用于治疗其中疾病状态通过结合阿片样物质受体而得以改善的患者,或用于其中期望暂时抑制 μ 、 κ 或两种类型的阿片样物质受体系统的任何治疗中。

[0247] 这种症状、状况或疾病包括对阿片样物质诱导的镇静、意识模糊、呼吸衰退、欣快感、烦躁不安、幻觉、瘙痒(发痒)、胆汁质(biliary tone)增加、肝绞痛增加、和尿潴留、肠梗阻、呕吐和成瘾性的完全或部分拮抗;阿片样物质和可卡因依赖性的预防或治疗;阿片样物质迅速解毒;酒精中毒的治疗;酒精性昏迷的治疗;阿片样物质使用或滥用的检测(瞳孔检查);饮食紊乱的治疗;肥胖症的治疗;震荡后综合症的治疗;脓毒性、循环血容量减少或内毒素诱导的休克的辅助治疗;阿片样物质镇痛的增效作用(特别是在超低剂量时);阿片样物质耐受性和身体依赖性的逆转或预防(特别是在超低剂量时);突然的婴儿死亡综合症的预防;精神病的治疗(特别是其中症状与精神分裂症、精神分裂症样紊乱、分裂情感障碍(schizoaffective disorder)、单极紊乱、两极紊乱、精神病性抑郁症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、强迫症和以精神病作为症状的其它精神病学或神经病学紊乱有关的症状);运动障碍的治疗、孤独症的治疗;内分泌系统的治疗(包括增加黄体化荷尔蒙(leutinizing hormone)的释放、不育症的治疗、在畜牧业中增加多胎分娩、和雄性和雌性的性行为);与阿片样物质受体结合有关的免疫系统和癌症的治疗;焦虑的治疗;多尿的治疗;血压的治疗和调节;耳鸣或听力损害的治疗;癫痫的治疗;恶病质的治疗;一般认知官能障碍的治疗;和盗窃癖的治疗。

[0248] 本发明的化合物还可用作细胞生长抑制剂、作为抗偏头痛药、作为免疫调节剂、作为免疫抑制剂、作为抗关节炎药、作为抗过敏药、作为杀病毒剂、用于治疗腹泻、抗精神病药、作为抗精神分裂药、作为抗抑郁药、作为尿路疾病药、作为镇咳药、作为戒瘾剂、作为戒烟剂、用于治疗酒精中毒、作为降血压剂、用于治疗和 / 或预防由外伤性局部缺血导致的瘫痪、抗缺血性外伤的一般性神经保护、作为痛觉过敏和神经移植的神经生长因子治疗的助剂、作为抗利尿药、作为兴奋药、作为抗惊厥剂、或用于治疗肥胖症。另外,本发明的化合物可作为助剂辅助左旋多巴治疗帕金森氏病,治疗与左旋多巴治疗相关的运动障碍。

[0249] 在某些优选实施方案中,本发明的化合物可用于预防或治疗胃肠功能障碍的方法中,胃肠功能障碍包括但不限于过敏性肠综合征、阿片样物质 - 肠功能障碍、结肠炎、术后和阿片样物质诱导的呕吐(恶心和呕吐)、胃运动性和排空降低、小肠和 / 或大肠推进抑制、非推进性分节收缩幅度的增加、Oddi 括约肌的收缩、肛门括约肌紧张(tone)增加、直肠膨胀的反射松弛削弱、胃、胆、胰腺或小肠分泌减少、从肠内容物的吸水性增加、胃 - 食管回流、胃轻瘫、绞痛、气胀、腹部或上腹痛和不适、便秘、和口服给药药物或营养物质的吸收延迟。

[0250] 在某些优选实施方案中,本发明的化合物可用于预防或治疗术后肠梗阻或阿片样物质诱导的肠梗阻的方法中。

[0251] 在其它优选实施方案中,本发明的化合物可以有效量用于与治疗疼痛有效量的阿片样物质组合的方法中。

[0252] 可在给用本发明的化合物之前、过程中或之后给药至少一种阿片样物质。本发明的方法对于选自阿芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、可待因、地佐辛、二氢可待因、芬太尼、氢可酮、氢化吗啡酮、羟甲左吗喃、哌替啶(度冷丁)、美沙酮、吗啡、纳布啡、氧可酮、羟吗啡酮、潘他唑新、丙吡胺、右丙氧芬、舒芬太尼和 / 或曲马多的阿片样物质特别有效。

[0253] 使用本文中所述的和引用的方法,可容易地制备式 I 的 N-取代-(3-取代苯基)-3,4-二取代-1-哌啶化合物。在以下实施例中进一步描述本发明。本文中提供的实际的实施例只是用于说明性的目的,不能将其看作是对权利要求的限制。它们提供一系列根据如下图解 1-5 所示制备的式 V 和 VII 的 N-取代(+)-4(R)-(3-取代苯基)-3(R),4-二甲基-1-哌啶衍生物。

[0254] 表 1 中的实施例 1 和 6 到 36 根据图解 1 制备。使用购自 AdvancedChemtech 的连接于王氏树脂(Wang resin) (1) 的 Fmoc-保护的 α -氨基酸作为合成通式 5 的衍生物的起始材料。用哌啶 / DMF 处理 1 得到结合有树脂的 Fmoc 脱保护的 α -氨基酸 2,使用 HATU 作为偶联剂将其与酸 3 偶联 [Werner 等人, J. Org. Chem, 1996, 61, 587-597]。反应时间(3 小时)和每种试剂的当量数对于得到所需偶联产物 4 的良好的转化率同时使 O-酰化副产品的形成最小化是至关重要的。使用三氟乙酸将树脂 4 裂解得到所需的羧酸衍生物。在酸裂解条件下,所有的 Boc、叔丁基、和三苯甲基保护基(R^1 取代基)被同时除去,产生相应的伯胺或仲胺、羧酸、醇、吡啶、咪唑、和羧酰胺。通过 LCMS 确定裂解产物的纯度通常 > 50%,通过常规 HPLC 将化合物纯化到 > 98% 的纯度。

[0255] 选择性地,可通过已知技术制备 Fmoc-保护的 α -氨基酸(如在 Greene, T. W. 和 Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, Wiley & Sons, 1999 中公开的那些)和然后使用标准的偶联方法将其连接于王氏树脂(如在 Bryan 等人,

Tetrahedron Letters, 2000, 41, 6997-7000 ;Burkett 等人, Tetrahedron Letters, 2000, 41, 6661-6664 中公开的那些)。

[0256] 通过类似于图解 1 中所示的方法 (图解 2) 制备通式 9 的衍生物 (实施例 2 和 37 到 66)。2 与通过在碱性条件下水解甲酯 6 [Werner 等人, J. Org. Chem, 1996, 61, 587-597] 得到的羧酸 7 偶联得到树脂 8, 其使用三氟乙酸裂解得到羧酸衍生物 9。如前所述, 在酸裂解条件下, 所有的 Boc、叔丁基、和三苯甲基保护基被同时除去, 产生相应的伯胺或仲胺、羧酸、醇、吡啶、咪唑、和羧酰胺。通过 LCMS 确定裂解产物的纯度通常 > 50%, 通过常规 HPLC 将化合物纯化到 > 98% 的纯度。

[0257] 根据图解 3 制备通式 14 的衍生物 (实施例 3, 67-70)。使用先前报告的方法, 使连接有王氏树脂的 α -氨基酸的伯胺 (2) 还原氨化 [Matthews 等人, J. Org. Chem, 1997, 62, 6090-6092] 得到仲胺中间体 10。在三乙胺的存在下树脂 10 与丙烯酰氯偶联得到结合有树脂的丙烯酰胺衍生物 11, 其与 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R), 4-二甲基-1-哌啶 (12) [J. Org. Chem., 1991, 56, 1660-1663] 反应得到所需的 1,4-加成产物 13。使用三氟乙酸将树脂中间体 13 裂解得到羧酸衍生物 14。通过 LCMS 确定裂解产物的纯度通常 > 50%, 通过常规制备 HPLC 将化合物纯化到 > 98% 的纯度。

[0258] 根据图解 4 制备通式 20 的衍生物 (实施例 4, 71-78)。使用 Fukuyama-Mitsunobu 方法的固相改进方法 [Piscopio 等人, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2667-2670 ;Piscopio 等人, Tetrahedron, 1999, 55, 8189-8198 ;Yang 等人, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 7307-7310] 得到仲胺衍生物 17。因此, 可在 Mitsunobu 条件 (ROH, DIAD, Ph_3P , THF) 下将从树脂 2 和 2,4-二硝基苯磺酰氯制备的 2,4-二硝基磺酰胺 15 有效地烷基化, 得到 N, N-二取代的 2,4-二硝基苯磺酰胺 16。使用正丁基胺对 16 进行温和的脱保护, 得到仲胺中间体 17。在二异丙基乙基胺的存在下树脂 17 与丙烯酰氯偶联得到结合有树脂的丙烯酰胺衍生物 18, 其与 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R), 4-二甲基-1-哌啶 (12) 反应, 得到 1,4-加成产物 19。使用三氟乙酸将树脂中间体 19 裂解得到羧酸衍生物 20。通过 LCMS 确定裂解产物的纯度通常 > 50%, 通过常规 HPLC 将化合物纯化到 > 98% 的纯度。

[0259] 根据图解 5 制备通式 24 的衍生物 (实施例 5, 79, 80)。根据 Combs 及其合作者所述的方法 [Combs 等人, J. Comb. Chem., 2002, 4, 179-182] ($\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, Et_3N , THF) 进行结合有树脂 Fmoc 脱保护的 α -氨基酸 2 的 N-芳基化。在三乙胺的存在下, 得到的树脂 21 与丙烯酰氯偶联得到结合有树脂的丙烯酰胺衍生物 22, 其与 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R), 4-二甲基-1-哌啶 12 反应得到 1,4-加成产物 23。使用三氟乙酸将树脂中间体 23 裂解得到羧酸衍生物 24。通过 LCMS 确定最终产品的初纯度通常 > 50%, 通过常规 HPLC 将化合物纯化到 > 98% 的纯度。

[0260] (1) 实验部分

[0261] 材料: 所有的化学品为试剂级的并不经进一步纯化即可使用。使用正离子方式或负离子方式的 LC Thermo Finnigan Surveyor-MSThermo Finnigan AQA 得到 LC-MS 数据。溶剂 A: 10mM 乙酸铵, pH4.5; 溶剂 B: 乙腈; 溶剂 C: 甲醇; 溶剂 D: 水; 柱: Waters Xterra C18MS2.0 \times 50mm, 检测器: PDA $\lambda = 220-300\text{nm}$ 。梯度程序 (正离子模式): $t = 0.00, 600 \mu\text{L}/\text{min}, 99\% \text{ A}-1\% \text{ B}$; $t = 0.30, 600 \mu\text{L}/\text{min}, 99\% \text{ A}-1\% \text{ B}$; $t = 5.00, 600 \mu\text{L}/\text{min}, 1\% \text{ A}-99\% \text{ B}$; $t = 5.30, 600 \mu\text{L}/\text{min}, 1\% \text{ A}-99\% \text{ B}$ 。梯度程序 (负离子模式): $t = 0.00, 600 \mu\text{L}/\text{min}$,

9% A-1% B-90% D ; t = 0.30, 600 μ L/min, 9% A-1% B-90% D ; t = 5.00, 600 μ L/min, 99% B-1% D ; t = 5.30, 600 μ L/min, 99% B-1% D。

[0262] 实施例 1 :

[0263] 2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-苯基-丙酸 (5a)

[0264] 向 Fmoc-Phe 王氏树脂 1a (0.8mmol/g, 0.250g, 0.0002mol) 加入二甲基甲酰胺 / 哌啶的溶液 20 : 80 (20mL), 并将悬浮液在室温下混合 20 分钟 (图解 1)。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5 \times)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5 \times)、二甲基甲酰胺 (5 \times)、甲醇 (5 \times)、二氯甲烷 (5 \times)、乙醚 (5 \times) 洗涤并真空干燥。向得到的树脂 2a 在二氯甲烷 / 二甲基甲酰胺 (1 : 1) 混合物 (20mL) 的悬浮液中连续地加入二异丙基乙基胺 (0.036mL, 0.00021mol, 1.05eq)、羧酸 3 (0.081g, 0.00021mol, 1.05eq)、和 HATU (0.080g, 0.00021mol, 1.05eq)。将混合物在室温下振摇 3 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5 \times)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5 \times)、二甲基甲酰胺 (5 \times)、甲醇 (5 \times)、二氯甲烷 (5 \times)、乙醚 (5 \times) 洗涤和并真空干燥。在室温下将树脂 4a 在三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1) 的混合物 (10mL) 中振摇 20 分钟。收集滤液并将树脂进一步用二氯甲烷 (3 \times 2mL) 洗。蒸发滤液得到所需化合物, 通过常规 HPLC 将其进一步纯化。对于实施例 1 (5a), R^S = (S)CH₂Ph ; 质谱分析 m/z = 515 (M+H)⁺。

[0265] 实施例 2 :

[0266] 2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-苯基-丙酸 (9a)

[0267] 羧酸衍生物 7 的制备 :

[0268] 将 1N 的氢氧化钠水溶液 (58.2mL, 0.05821mol, 3eq) 滴加到冷 (0) 的 6 (5.65g, 0.01940mol, 1eq) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液中。将混合物升温到室温并在室温下继续搅拌 16 小时。加入 12N 的 HCl 水溶液 (4.85mL, 0.0582mol, 3eq) 以中和混合物, 将其真空浓缩。将得到的固体悬浮在二氯甲烷 / MeOH (98 : 2) 的混合物中。将混合物过滤并蒸发滤液, 得到所需化合物 7 (3.7g, 69%), 其不经进一步纯化即可用于下一步。质谱分析 : m/z = 278 (M+H)⁺。

[0269] 向树脂 2a (如实施例 1 中所述制备) 的二氯甲烷 / 二甲基甲酰胺 (1 : 1) (20mL) 中的悬浮液中连续地加入二异丙基乙基胺 (0.035mL, 0.0002mol, 1eq)、羧酸 7 (0.056g, 0.0002mol, 1eq)、和 HATU (0.076g, 0.0002mol, 1eq)。将混合物在室温下振摇 6 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5 \times)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5 \times)、二甲基甲酰胺 (5 \times)、甲醇 (5 \times)、二氯甲烷 (5 \times)、乙醚 (5 \times) 洗涤并真空干燥。在室温下将树脂 8a 在三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1) 的混合物 (10mL) 中振摇 20 分钟。收集滤液并将树脂进一步用二氯甲烷 (3 \times 2mL) 洗。蒸发滤液得到所需化合物, 通过常规 HPLC 将其进一步纯化。对于实施例 2 (9a), R^S = (S)CH₂Ph ; 质谱分析 : m/z = 425 (M+H)⁺。

[0270] 实施例 3 :

[0271] 2(S)-[3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基)-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-3-苯基-丙酸 (14a)

[0272] 向在原甲酸三甲酯 (6mL) 中溶胀的树脂 2a (0.00015mol) 中加入 4-甲氧基苯甲

醛 (0.408g, 0.003mol, 20eq) 并将反应物在室温下混合 30 分钟。加入分散在原甲酸三甲酯 (3mL) 中的氰基硼氢化钠 (0.190g, 0.003mol, 20eq), 随后加入乙酸 (0.032mL), 将反应混合物在室温下再混合 10 分钟。将反应物过滤, 并用二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二甲基甲酰胺 / 三乙胺 (9 : 1) (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、甲醇 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤树脂并真空干燥。向先前得到的树脂 10a 在二氯甲烷 (20mL) 的悬浮液加入三乙胺 (2.1mL, 0.0015mol, 10eq), 随后加入丙烯酰氯 (0.12mL, 0.0015mol, 10eq)。混合物在室温下振摇 6 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。向先前得到的树脂 11a 在 MeOH/THF (1 : 2) (20mL) 中的悬浮液中加入 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R), 4-二甲基-1-哌啶 (12) (46mg, 0.00022mol, 1.5eq) 并将混合物在室温下搅拌 12 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×) 洗涤并再悬浮在 MeOH/THF (1 : 2) (20mL) 中。向混合物中加入 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R), 4-二甲基-1-哌啶 (12) (46mg, 0.00022mol, 1.5eq) 并将其在室温下再搅拌 12 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。在室温下将树脂 13a 在三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1) 的混合物 (10mL) 中振摇 20 分钟。收集滤液并将树脂进一步用二氯甲烷 (3×2mL) 洗。蒸发滤液得到所需化合物, 通过常规 HPLC 将其进一步纯化。对于实施例 3 (14a), $R^8 = (S)CH_2Ph$; , $R^4 =$ 对甲氧基苄基, $R^3 = H$; 质谱分析 : $m/z = 545 (M+H)^+$ 。

[0273] 实施例 4 : (S)-(乙基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R), 4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸 (20a)

[0274] 在室温下将二甲基甲酰胺 / 哌啶 (20 : 80) (100mL) 的溶液加入到 Fmoc-Phe 王氏树脂 1a (0.6mmol/g, 3g, 0.0018mol) 中并将悬浮液在室温下混合 20 分钟。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。向得到的树脂 2a 在二氯甲烷 / 四氢呋喃 (1 : 3) (100mL) 混合物中的悬浮液中连续地加入 2,6-二甲基吡啶 (0.84mL, 0.0072mol, 4eq) 和 2,4-二硝基苯磺酰氯 (1.92g, 0.0072mol, 4eq)。将混合物在室温下振摇 12 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。向得到的树脂 15a (0.200g, 0.00012mol, 1eq) 在四氢呋喃 (20mL) 中的悬浮液中连续地加入 2M 的三苯膦的四氢呋喃溶液 (0.6mL, 0.0012mol, 10eq)、2M 的二异丙基偶氮二羧酸酯 (DIAD) 的四氢呋喃溶液 (0.6mL, 0.0012mol, 10eq) 和乙醇 (0.055g, 0.0012mol, 10eq)。将混合物在室温下振摇 12 小时。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。将二甲基甲酰胺 / 正丁基胺 (80 : 20) (100mL) 的溶液加入到先前得到的树脂 16a 中并将悬浮液在室温下混合 6 小时 (图解 4)。然后将树脂排干, 连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。向得到的树脂 17a 在二氯甲烷 (20mL) 中的悬浮液中加入二异丙基乙基胺 (0.21mL, 0.0012mol, 10eq), 随后加入丙烯酰氯 (0.10mL, 0.0012mol, 10eq)。混合物在室温

下振摇 6 小时。然后将树脂排干,连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。向得到的树脂 18a 在 MeOH/THF(1 : 2) (20mL) 的悬浮液中加入 0.18M 的 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R),4-二甲基-1-哌啶 (12) 的 MeOH/THF(1 : 2) (1mL,0.00018mol,1.5eq) 溶液并将混合物在室温下再搅拌 12 小时。然后将树脂排干,连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×) 洗涤并再悬浮在 MeOH/THF(1 : 2) (20mL) 中。向混合物加入 0.18M 的 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R),4-二甲基-1-哌啶 (12) 在 MeOH/THF(1 : 2) 中的溶液 (1mL,0.00018mol,1.5eq) 并将其在室温下再搅拌 12 小时。然后将树脂排干,连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。树脂 19a 在三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1) 的混合物 (10mL) 中振摇 20 分钟,收集滤液并将树脂进一步用二氯甲烷 (3×2mL) 洗。蒸发滤液得到所需化合物,通过常规 HPLC 将其进一步纯化。对于实施例 4(20a), $R^8 = (S)CH_2Ph$, $R^3 = H$, $R^4 = C_2H_5$; 质谱分析 : $m/z = 453(M+H)^+$ 。

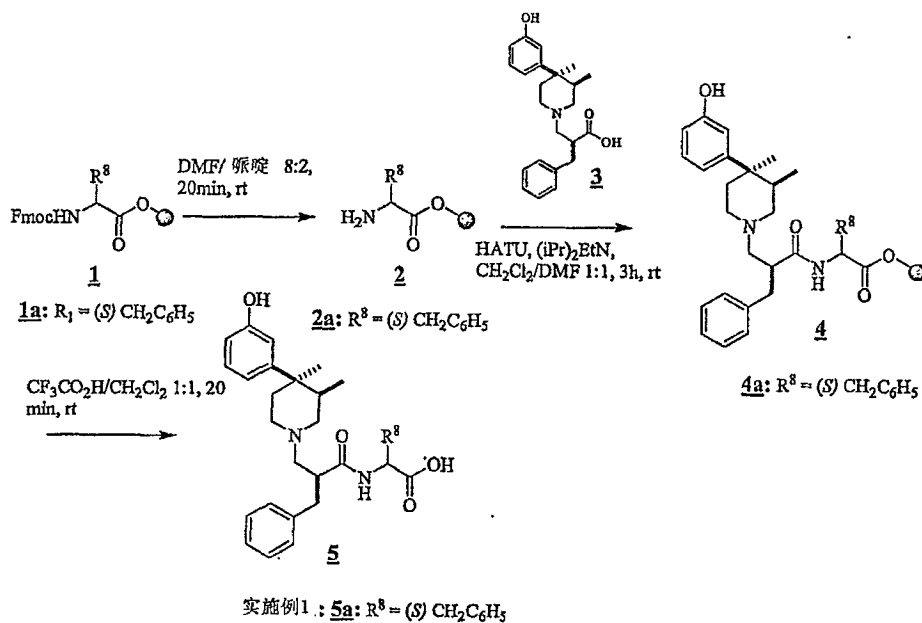
[0275] 实施例 5 :

[0276] 2(S)-(4-甲氧基苯基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-苯基-氨基)-3-苯基-丙酸 (24a)

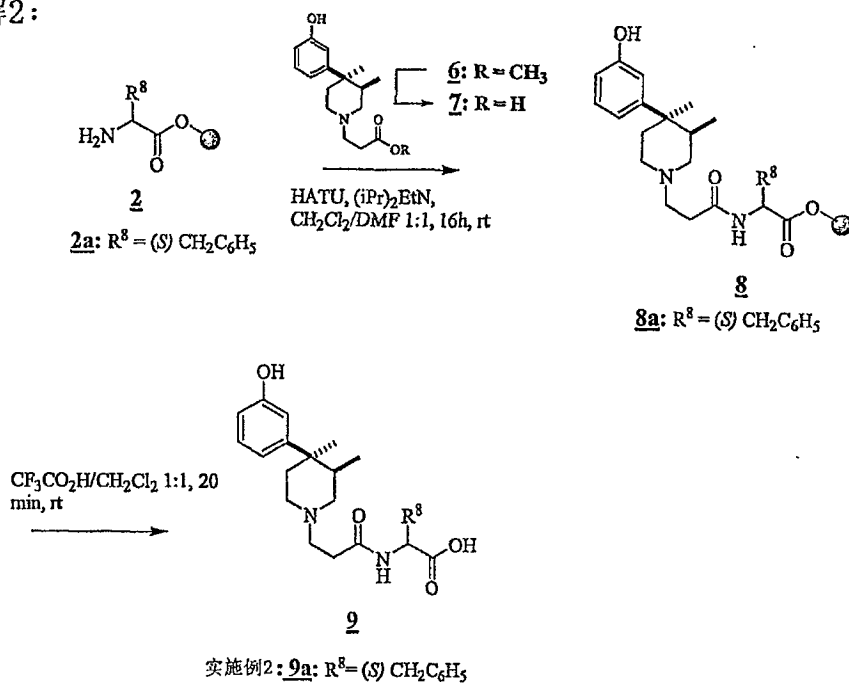
[0277] 将树脂 2a(0.00015mol) 在干燥四氢呋喃 (5mL) 中溶胀并顺序加入以下试剂 : 4-甲氧基苯基硼酸 (0.091g,0.0006mol,4eq)、无水醋酸铜 (0.055g,0.0003mol,2eq)、**4Å** 粉末分子筛 (0.170g) 和三乙胺 (0.083mL,0.0006mol,4eq)。将多相混合物在室温下混合 16 小时。将树脂过滤并交替地用四氢呋喃 (7X) 和二氯甲烷 (5×) 洗涤,随后用四氢呋喃 (5×) 洗涤。向先前得到的树脂 21a 在二氯甲烷 (20mL) 的悬浮液中加入二异丙基乙基胺 (0.26mL,0.0015mol,10eq),随后加入丙烯酰氯 (0.12mL,0.0015mol,10eq)。混合物在室温下振摇 6 小时。然后将树脂排干,连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。向先前得到的树脂 22a 在 MeOH/THF(1 : 2) (20mL) 中的悬浮液中加入 0.18M 的 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R),4-二甲基-1-哌啶 (12) 在 MeOH/THF(1 : 2) (1mL,0.00018mol,1.5eq) 并将混合物在室温下搅拌 12 小时。然后将树脂排干,连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×) 洗涤并再悬浮于 MeOH/THF(1 : 2) (20mL) 中,向混合物中加入 0.18M 的 (+)-4(R)-(3-羟基苯基)-3(R),4-二甲基-1-哌啶 (12) 在 MeOH/THF(1 : 2) 中的溶液 (1mL,0.00018mol,1.5eq) 并将该混合物在室温下再搅拌 12 小时。然后将树脂排干,连续地用二甲基甲酰胺 (5×)、二甲基甲酰胺 / 水 (9 : 1) (5×)、二甲基甲酰胺 (5×)、甲醇 (5×)、二氯甲烷 (5×)、乙醚 (5×) 洗涤并真空干燥。在室温下将树脂 23a 在三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1) 的混合物 (10mL) 中振摇 20 分钟。收集滤液并将树脂进一步用二氯甲烷 (3×2mL) 洗。蒸发滤液得到所需化合物,通过常规 HPLC 将其进一步纯化。对于实施例 5(24a), $R^8 = (S)CH_2Ph$, $R^4 = CH_3OC_6H_4(p)$; 质谱分析 : $m/z = 531(M+H)^+$ 。

[0278]

图解1:

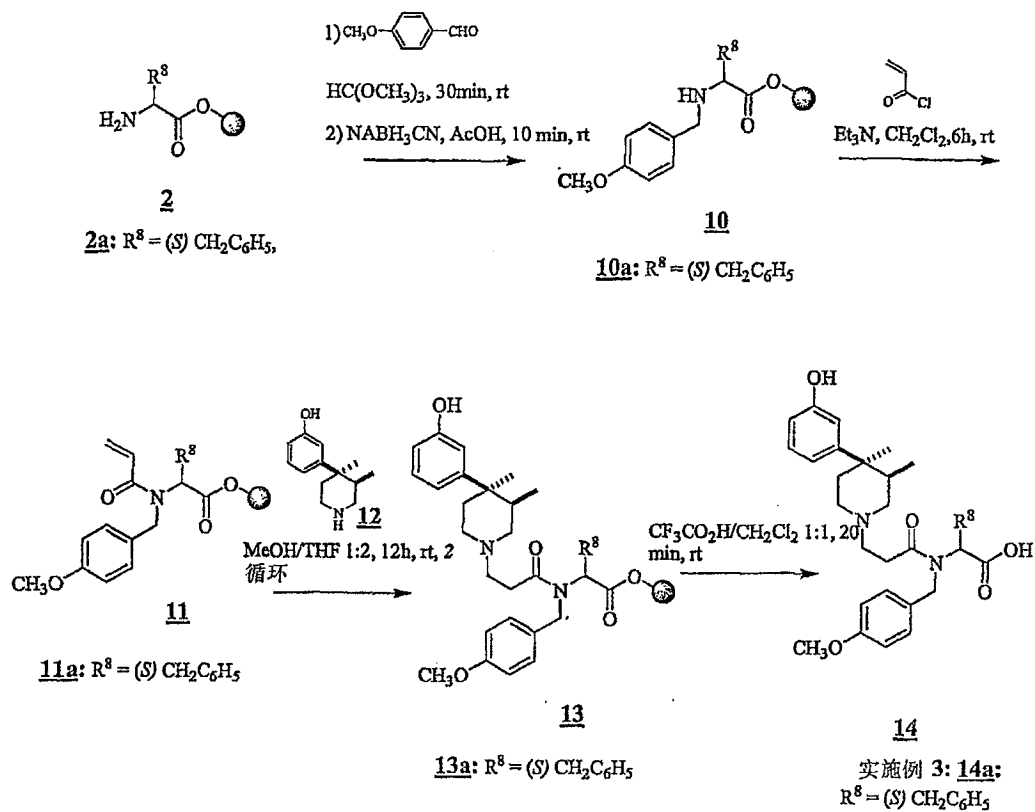


图解2:



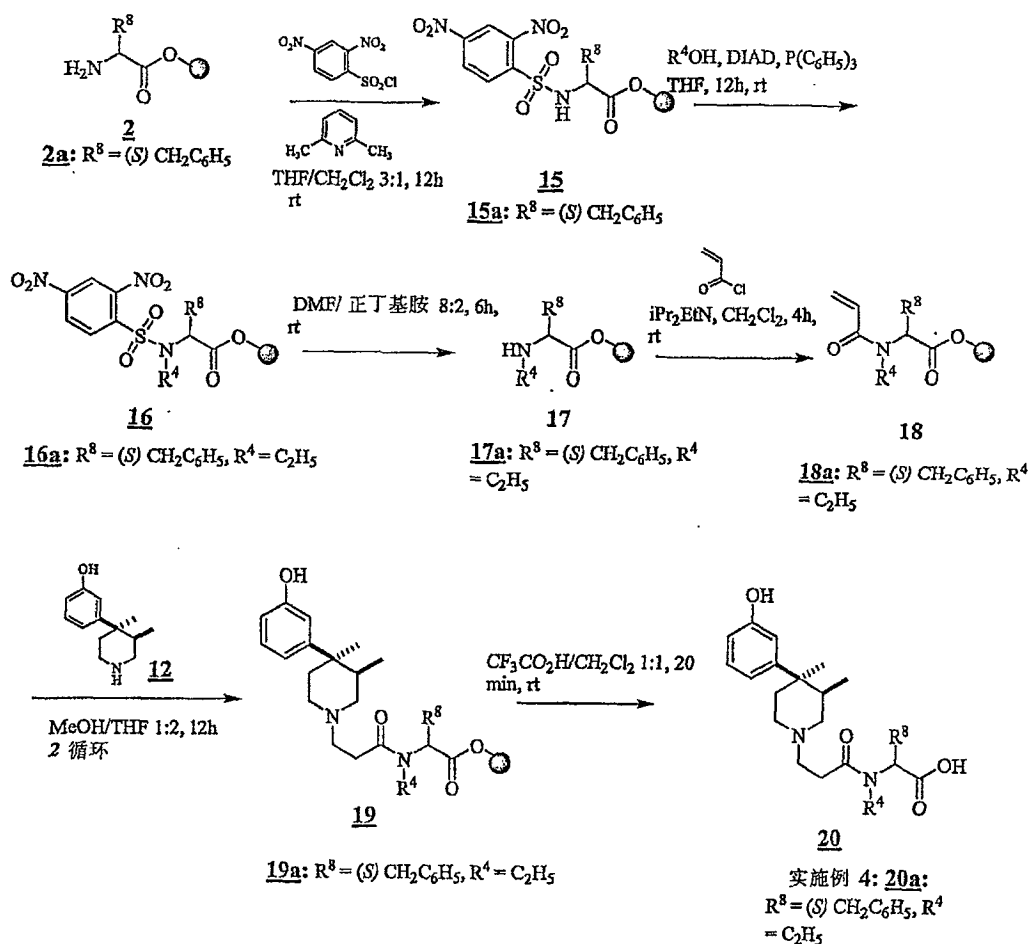
[0279]

图解3:



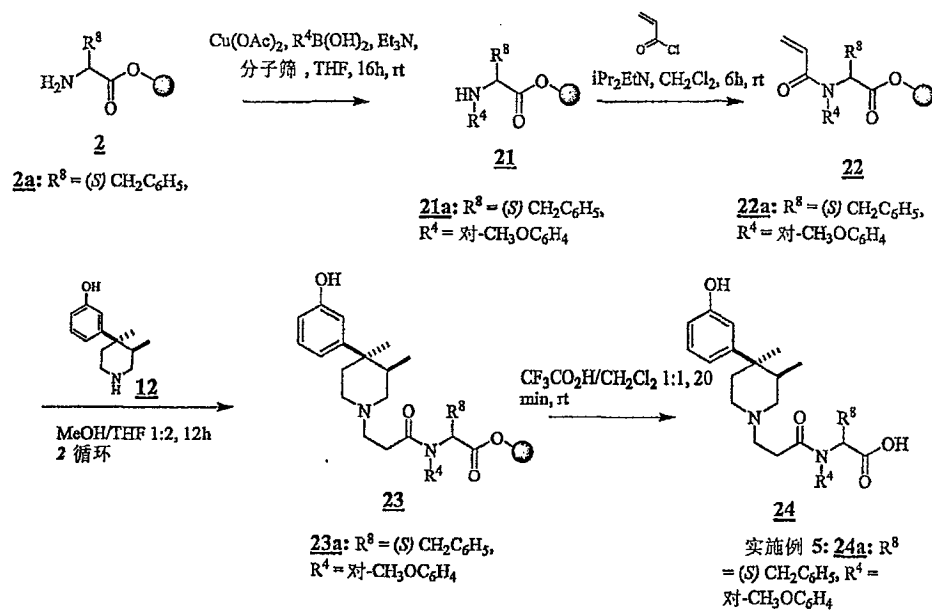
[0280]

图解4:



[0281]

图解5:



[0282] 生物试验

[0283] 通过试验多种浓度的每种化合物抑制非选择性阿片样物质拮抗剂 [³H] 二丙诺啡

(diprenorphine) 对在分离的细胞系中表达的克隆人 μ 、 κ 和 δ 阿片样物质受体的结合能力测定化合物的效力。使用 GraphPadPrism version 3.00 for Windows(GraphPad Software, San Diego) 对数据进行非线性分析得到 IC_{50} 值。通过对 IC_{50} 值进行 Cheng-Prusoff 校正得到 K_i 值。

[0284] 受体结合 (体外分析)

[0285] 受体结合方法 (DeHaven and DeHaven-Hudkins,1998) 是 Raynor 等人的方法 (1994) 的改进方法。在缓冲液 A 中稀释并如前匀化之后,将 250 μ L 的膜蛋白质 (10-80 μ g) 加入到 96 孔深孔聚苯乙烯滴定板 (Beckman) 中的包含试验化合物和 [3 H] 二丙诺啡 (0.5 到 1.0nM, 40,000 到 50,000dpm) 在 250 μ L 缓冲液 A 中的混合物中。在室温下培养一小时之后,样品通过已经在 0.5% (w/v) 聚乙烯亚胺和 0.1% (w/v) 牛血清蛋白的水溶液中预浸渍的 GF/B 过滤器过滤。用 1mL 的冷的 50mM TrisHCl (pH 7.8) 漂洗过滤器 4 次并通过闪烁光谱测定法测定过滤器上残余的放射性。非特异性结合通过滴定曲线的最小值测定并通过包含 10 μ L 纳洛酮的单独分析孔进行确认。通过使用 GraphPad Prisms[®] version3.00 for Windows(GraphPad Software, San Diego, CA) 对来源于 12 点滴定曲线非线性回归拟合的 IC_{50} 值的 Cheng-Prusoff 校正测定 K_i 值。

[0286] 为了测定抑制剂的平衡离解常数 (K_i),测量了在不同浓度试验化合物存在下的放射性配基结合 (cpm)。从以下方程的最佳非线性回归拟合测定给出放射性配基结合的半数最大抑制 (EC_{50}) 的浓度:

$$[0287] \quad Y = Bottom + \frac{(Top - Bottom)}{1 + 10^{X - LogEC50}}$$

[0288] 其中 Y 为每一浓度的试验化合物的放射性配基结合的量, Bottom 为存在无穷大浓度的试验化合物时的放射性配基结合的计算量, Top 为没有试验化合物时放射性配基结合的计算量, X 为试验化合物浓度的对数, Log EC_{50} 为放射性配基结合为在 Top 和 Bottom 之间的中间值的试验化合物浓度的对数。使用程序 Prism[®] (GraphPad Software, San Diego, CA) 进行非线性回归拟合。然后通过以下方程从 EC_{50} 值测定 K_i 值:

[0289]

$$K_i = \frac{EC_{50}}{1 + \frac{[配体]}{K_d}}$$

[0290] 其中 [配体] 为放射性配体的浓度, K_d 为放射性配体的平衡离解常数。

[0291] 通过拮抗剂抑制激动剂刺激的 [35 S]GTP γ S 结合包含克隆人 μ 、 κ 或 δ 阿片样物质受体的膜的能力评价拮抗剂的效力。使用的激动剂为洛哌丁胺 (loperamide) (用于 μ 阿片样物质受体)、U50488H (用于 κ 阿片样物质受体)、和 BW373U86 (用于 δ 阿片样物质受体)。

[0292] 为了测定给出对激动剂刺激的 [35 S]GTP γ S 结合的半数最大抑制浓度的 IC_{50} 值,测量了在固定浓度的激动剂和不同浓度的拮抗剂的存在下的 [35 S]GTP γ S 结合的量。固定的激动剂浓度为激动剂的 EC_{80} , 其为给出 [35 S]GTP γ S 结合的相对最大刺激的 80% 时的浓度。对以下方程进行数据的最佳非线性回归拟合测定 IC_{50} 值:

$$[0293] \quad Y = \text{Bottom} + \frac{(\text{Top} - \text{Bottom})}{1 + 10^{X - \text{LogIC}_{50}}}$$

[0294] 其中 Y 为在每一拮抗剂浓度下 [³⁵S]GTP γ S 结合的量, Bottom 为存在无穷大浓度的拮抗剂时的 [³⁵S]GTP γ S 结合的计算量, Top 为没有加入拮抗剂时的 [³⁵S]GTP γ S 结合的计算量, X 为拮抗剂浓度的对数, LogIC₅₀ 为其中 [³⁵S]GTP γ S 结合的量在 Bottom 和 Top 之间的中间值时拮抗剂浓度的对数。使用 GraphPad Prism version 3.00forWindows (GraphPad Software, San Diego, CA) 进行非线性回归拟合。

[0295] 试验了表 1 中所述的化合物 (实施例 1 到 82) 对 μ、δ 和 κ 阿片样物质受体的亲合力。所有这些化合物以小于 100 μM 的亲合力结合于 μ、δ 和 κ 阿片样物质受体。这些化合物表现出不同程度的 μ 对 δ、μ 对 κ 和 κ 对 δ 选择性。同样在体外评价了所选配体的活性,发现多个化合物为纯的 μ 阿片样物质受体拮抗剂 (在浓度 > 10 μM 时没有可检测到的激动剂活性)。例如,化合物 28 (表 1) 分别以 0.4nM、510nM 和 200nM 的亲合力结合于 μ、δ 和 κ 阿片样物质受体 (以 K_i 值表示)。另外,化合物 28 表现出有力的体外拮抗剂活性 (IC₅₀ = 1.4nM)。化合物 30 分别以 0.4nM、860nM 和 440nM 的亲合力结合于 μ、δ 和 κ 阿片样物质受体 (以 K_i 值表示)。另外,化合物 30 表现出有力的体外拮抗剂活性 (IC₅₀ = 1.0nM)。

[0296] 小鼠胃肠道传递 (GIT) 试验 (体内试验)

[0297] 可使用小鼠胃肠道传递 (GIT) 试验 (体内试验) 评价化合物的拮抗剂活性。所有的试验使用雄性 Swiss-Webster 小鼠 (通常为 25-30g)。将小鼠以每个笼中 4 只养在聚碳酸酯笼中,随意供应食物和水。小鼠经过 12 小时的照明:黑暗日程表,在上午 6:30 照明。所有的实验都在照明时进行。在实验前的夜晚对小鼠禁食,随意供应水。

[0298] 在测定 GIT 之前 2 或 6 小时对小鼠口服给用介质 (10% DMSO : 20% Cremophor EL : 70% 盐水) 或试验化合物 (10mg/kg)。混合物以 0.1ml/10g 体重给药。在测定 GIT 之前约 35 分钟给药吗啡 (3mg/kg) 或介质 (0.9% 盐水)。在吗啡处理 10 分钟之后,为小鼠口服给用 0.2ml 的炭粗粉 (charcoal meal)。炭粗粉包括以下比例 (1 : 2 : 8, w : w : v) 的骨炭、面粉、和水的浆液。在接受炭粗粉 25 分钟之后,用 CO₂ 无痛处死小鼠并测定 GIT。

[0299] GIT 通过下式以 GIT% 表示:

$$[0300] \quad (\text{到炭粗粉的前沿的距离 (cm)}) / (\text{小肠的全长 (cm)}) \times 100$$

[0301] 对于每种化合物,测定 2 和 6 小时拮抗剂预处理的拮抗% (A%) 值。对于每个处理组使用平均 GIT%, 使用下式计算 A%:

$$[0302] \quad 1 - ((\text{平均介质应答} - \text{平均拮抗剂} + \text{吗啡应答}) / (\text{平均介质应答} - \text{平均吗啡应答})) \times 100$$

[0303] 表 1

[0304]

实施例	命名	[M+H] ⁺
1	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-苯基-丙酸	515

实施例	命名	[M+H] ⁺
2	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-苯基-丙酸	425
3	2(S)-[{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-3-苯基-丙酸	545
4	2(S)-{(乙基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-氨基)-3-苯基-丙酸	453
5	2(S)-({3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-苯基-氨基)-3-(4-甲氧基苄基)-丙酸	531
6	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	439
7	1-12(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-吡咯烷-2(R)-羧酸	465
8	6-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-己酸	481
9	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-环己基-丙酸	521
10	{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-(S)-环己基-乙酸	507
11	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-4-苯基-丁酸	529
12	2(R)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(4-氟-苯基)-丙酸	533
13	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(4-硝基-苯基)-丙酸	560
14	{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-(R)-苯基-乙酸	501
15	{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-(S)-苯基-乙酸	501
16	2-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3(S)-羧酸	527
17	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-联苯-4-基-丙酸	591

实施例	命名	[M+H] ⁺
18	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-4-甲基硫烷基-丁酸	499
19	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-萘-1-基-丙酸	565
20	2(R)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-萘-1-基-丙酸	566
21	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-萘-2-基-丙酸	565
22	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(4-碘-苯基)-丙酸	641
23	1-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-吡咯烷-2-(S)-羧酸	465
24	3-(乙酰氨基-甲基硫烷基)-2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	542
25	3-(4-苯甲酰基-苯基)-2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	619
26	2(R)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	439
27	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-琥珀酸	483
28	5-氨基-2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-戊酸	482
29	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-羟基-丙酸	455
30	6-氨基-2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-己酸	496
31	3-氨基-2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	454
32	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-戊二酸	497
33	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(1H-吡唑-3-基)-丙酸	554

实施例	命名	[M+H] ⁺
34	1-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-4(R)-羟基-吡咯烷-2(R)-羧酸	481
35	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(4-羟基-苯基)-丙酸	531
36	2(S)-{2(S)-苄基-3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸	505
37	2-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3(S)-羧酸	437
38	3-(4-氟-苯基)-2(R)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]丙酰胺基}-丙酸	443
39	3-环己基-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	431
40	(S)-环己基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-乙酸	417
41	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-4-苯基-丁酸	439
42	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(4-硝基-苯基)-丙酸	470
43	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-萘-1-基-丙酸	475
44	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(4-碘-苯基)-丙酸	551
45	3-(4-苯甲酰基-苯基)-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	529
46	6-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-己酸	391
47	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-4-甲基硫烷基-丁酸	409
48	2(R)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-萘-1-基-丙酸	475
49	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-萘-2-基-丙酸	475

实施例	命名	[M+H] ⁺
50	{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基)-(S)-苯基-乙酸	411
51	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-琥珀酸	393
52	2(S)-f3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-戊二酸	407
53	5-氨基-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-戊酸	392
54	6-氨基-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-己酸	406
55	3-氨基-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	364
56	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-琥珀酰胺酸	392
57	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(1H-吡啶-3-基)-丙酸	464
58	4(R)-羟基-1-f3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-吡咯烷-2(R)-羧酸	391
59	3-(4-羟基-苯基)-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	441
60	2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸	415
61	1-{3-[4-(3-羟基-苯基)-3,4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-吡咯烷-2(R)-羧酸	375
62	3-(乙酰氨基-甲基硫烷基)-2(S)-f3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	452
63	3-羟基-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	365
64	4-氮甲酰基-2(S)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丁酸	406
65	2(R)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	349

实施例	命名	[M+H] ⁺
66	3-联苯-4-基-2(S)-f3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰胺基}-丙酸	501
67	2(S)-((3-苄氧基-苄基)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	621
68	2(S)-((联苯-4-基甲基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	591
69	2(S)-((3-氯-苯基)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	549
70	2(S)-[({3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-3-苄氧基-苄基)-氨基]-3-苯基-丙酸	607
71	2(S)-((3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基)-甲基-氨基)-3-苯基-丙酸	439
72	2(S)-((3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基)-异丁基-氨基)-3-苯基-丙酸	481
73	2(S)-((环丙基甲基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	479
74	2(S)-((己-3-烯基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	507
75	2(S)-((3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基)-苯乙基-氨基)-3-苯基-丙酸	529
76	2(S)-((苄基-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	515
77	2(S)-[({3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-(2-吗啉-4-基-乙基)-氨基)-3-苯基-丙酸	538
78	2(S)-((2-氨基-乙基)-{3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-氨基)-3-苯基-丙酸	468
79	2(S)-((3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基)-苯基-氨基)-3-苯基-丙酸	501
80	2(S)-[({3-[4(R)-(3-羟基-苯基)-3(R),4-二甲基-哌啶-1-基]-丙酰基}-(3-苄氧基-苄基)-氨基)-3-(4-甲氧基羰基苯基)-丙酸	559
8	2S-苄基-3-[4-(3-羟基-苯基)-3R,4R-二甲基-哌啶-1-基]-N-三氟甲基磺酰基-丙酰胺	499

实施例	命名	[M+H] ⁺
82	((2S- 苄基 -3-[4-(3- 羟基 - 苯基)-3R,4R- 二甲基 - 哌啶 -1- 基]- 丙酰胺基)- 甲基)- 磷酸	461

[0305] 当本文中对于物理性质如分子量、或化学性质如化学式使用范围时,本发明包括其中范围和具体实施方案的所有的组合和变形。

[0306] 在本文献中引用或描述的每个专利、专利申请和专利公开的公开都被全文并入本文作为参考。

[0307] 本领域技术人员应该理解,可对本发明的优选实施方案进行多种改变和改进,并且可以进行这种改变和改进而不脱离本发明的精神实质。因此,权利要求覆盖落入本发明真正的精神实质和范围内的所有的这种等价变体。